

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktoren: Prof. Dr. M. Schwab, Prof. Dr. H. Frh. v. Kreß

KREISLAUFUNTERSUCHUNGEN UND BLUTVOLUMENBESTIMMUNGEN BEI DER ARTERIELLEN HYPERTONIE DES CUSHING-SYNDROMS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Kalinke

aus Berlin

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550817_0020

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktoren: Prof. Dr. M. Schwab, Prof. Dr. H. Frh. v. Kreß

KREISLAUFUNTERSUCHUNGEN UND BLUTVOLUMENBESTIMMUNGEN BEI DER ARTERIELLEN HYPERTONIE DES CUSHING-SYNDROMS

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Kalinke

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Max Schwab

Korreferent: Prof. Dr. med. Horst Schmutzler



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1. Februar 1973

INHALTSÜBERSICHT

I.	<u>Einleitung</u>	S. 5
II.	<u>Klinische und labortechnische Befunde beim Cushing-Syndrom</u>	S. 7
III.	<u>Krankengut und Untersuchungsmethoden</u>	S. 10
	1. Kasuistik	S. 10
	2. Normalkollektive	S. 28
	3. Untersuchungsmethoden	S. 30
	a) Hormonanalysen	S. 30
	b) Simultane Bestimmung von Erythrocyten- und Plasmavolumen	S. 34
	c) Bestimmung des Herzzeitvolumens, des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz	S. 41
IV.	<u>Ergebnisse</u>	S. 43
	1. Erythrocyten- und Plasmavolumen mit Tabelle	S. 43
	2. Hämodynamische Meßgrößen mit Tabelle	S. 46
V.	<u>Besprechung der Ergebnisse</u>	S. 48
	1. Kreislaufmechanische Befunde bei der arteriellen Hypertonie des Cushing-Syndroms	S. 48
	2. Kreislaufmechanische Befunde bei anderen arteriellen Hochdruckformen	S. 49
	3. Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus, des Aldosterons und der Katecholamine für die Genese der arteriellen Hypertonie beim Cushing-Syndrom	S. 51

4. Mögliche blutdrucksteigernde Wirkungen des Cortisols	S. 54
a) Wirkungen des Cortisols auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt	S. 55
b) Direkte und indirekte Wirkungen des Cortisols auf die Gefäß- und Herzmuskulatur	S. 58
VI. <u>Zusammenfassung</u>	S. 66
VII. <u>Literaturverzeichnis</u>	S. 67

I. EINLEITUNG

Nach rein ätiologischen Gesichtspunkten unterscheidet man zwischen primärer (= essentieller) und sekundärer arterieller Hypertonie. Beim sekundären Hochdruck läßt sich eine auslösende Ursache nachweisen oder vermuten, bei der essentiellen Hypertonie nicht. Zu den sekundären Hochdruckformen gehören die endokrinen Hypertonien, die bei 3-4 % der Patienten mit erhöhtem Blutdruck diagnostiziert werden können (1, 2). Endokrin bedingter Hochdruck findet sich beim Phäochromocytom, Conn-Syndrom und Cushing-Syndrom. Die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie wird bei der endogenen Form des Cushing-Syndroms in der Literatur mit etwa 81 bis 86 % der Fälle angegeben (3, 4, 5, 6). In einem wesentlich geringeren Prozentsatz tritt beim induzierten Cushing-Syndrom eine arterielle Blutdruckerhöhung auf. Savage und Mitarb. (7) sahen bei Patienten, die mit Glucocorticoiden behandelt wurden, nur in 16,6 % der Fälle eine arterielle Hypertonie. Demgegenüber entwickelten ACTH-behandelte Patienten in 26,6 % der Fälle einen Bluthochdruck. Die Ursache für diese unterschiedliche Hochdruckrate ist noch ungeklärt.

Beim Cushing-Syndrom ist die Plasmacortisolkonzentration erhöht. Gelingt es, durch totale oder subtotale Adrenalectomie die Cortisolkonzentration im Plasma zu normalisieren, so bildet sich die ganze Cushing-Symptomatik einschließlich der Hypertonie zurück (4, 8). Demnach scheint der Hypercortisolismus ein wichtiger Faktor in der Pathogenese des Hochdruckes beim Cushing-Syndrom zu sein. Gesicherte Kenntnisse über einen ursächlichen Zusammenhang zwischen erhöhter Plasmacortisolkonzentration und Blutdruckanstieg gibt es nicht. Unabhängig von der noch ungeklärten Pathogenese des Cushing-Hochdruckes ist nicht bekannt, ob die Blutdrucksteigerung kreislaufmechanisch durch eine Zunahme des Herzzeitvolumens, eine Erhöhung des peripheren Strö-

mungswiderstandes oder durch eine Kombination beider Vorgänge hervorgerufen wird. Während beim Phäochromocytom (9, 10) und Conn-Syndrom (10, 11, 12) kreislaufmechanische Befunde vorliegen, sind bisher entsprechende Untersuchungsergebnisse von Patienten mit Cushing-Syndrom nicht mitgeteilt worden (13).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, die Kreislaufgrößen bei der arteriellen Hypertonie des Cushing-Syndroms festzustellen. Es wurden folgende Parameter bestimmt:

1. Das Erythrocytenvolumen mit Cr^{51} und das Plasmavolumen mit J^{125} -Albumin.
2. Das Herzzeitvolumen mit der Farbstoffverdünnungsmethode.
3. Der arterielle Blutdruck.
4. Die Herzfrequenz.

Aus diesen Größen wurden der Körperhämatokrit, der Herzindex, der Schlagindex und der periphere Strömungswiderstand berechnet.

II. KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE BEFUNDE BEIM CUSHING-SYNDROM

Bei dem als Cushing-Syndrom bezeichneten Krankheitsbild handelt es sich um einen Hypercortisolismus.

Das primäre Cushing-Syndrom wird durch autonome cortisolproduzierende Tumore der Nebennierenrinde (Adenome, Carcinome) hervorgerufen.

Häufiger entsteht jedoch ein Hypercortisolismus auf der Grundlage einer erhöhten Hypophysenaktivität. Die Hypophyse ist dabei nur selten maligne entartet, es liegt meistens nur eine Dysfunktion mit vermehrter ACTH-Bildung vor. Die Folge ist eine hypophysär bedingte Überfunktion der Zona fasciculata der Nebennierenrinde mit entsprechend erhöhter Cortisolproduktion. Man findet dann eine doppelseitige Nebennierenrindenhyperplasie und spricht von sekundärem Cushing-Syndrom (14, 15).

Diese beiden endogenen Formen des Cushing-Syndroms sind gekennzeichnet durch aufgehobenen physiologischen Rhythmus der Cortisolbildung. Es fehlen die normalen Tag-Nacht-Schwankungen mit Maximalwerten morgens gegen 6⁰⁰ h und minimalen Werten um Mitternacht. Der Verlust dieses zirkadianen Rhythmus wird mehr als Beweis für das Vorliegen eines Cushing-Syndroms gewertet als eine leicht erhöhte Cortisolplasmakonzentration (16).

Das induzierte oder iatrogene Cushing-Syndrom wird ausgelöst durch langzeitige, hochdosierte Glucocorticoid- oder ACTH-Therapie.

Cushing-ähnliche Syndrome können auftreten bei Tumoren nicht endokriner Gewebe (Lunge, Colon, Prostata) und einiger inkretorischer Organe (Pankreas, Ovar, Testes, Schilddrüse). Von diesen Tumoren werden

Substanzen produziert, die in ihrer Wirkung auf die Nebennierenrinde dem ACTH vergleichbar sind, so daß durch sie eine erhöhte Cortisolsekretion stimuliert wird (15, 17, 18).

Tabelle 1 zeigt die pathologischen Laborbefunde in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit bei Hypercortisolismus.

In Tabelle 2 sind die Symptome des Cushing-Syndroms nach ihrer Häufigkeit angegeben. Die Symptomatologie beruht auf den Glucocorticoidwirkungen: Erhöhung der Gluconeogenese aus Aminosäuren, dadurch eiweißkatabole Eigenschaften, Fettspeicherung, Hemmung des lymphatischen und mesenchymalen Gewebes. Durch die mineralocorticoiden und androgenen Wirkungskomponenten des Cortisols kommt es zu Natriumretention bei gesteigerter Kaliumausscheidung und Beeinflussung der Sexualmerkmale.

Tabelle 1

Laborbefunde, 100 Fälle von Cushing Syndrom der Mayo-Klinik nach NAWAKOWSKI (15).

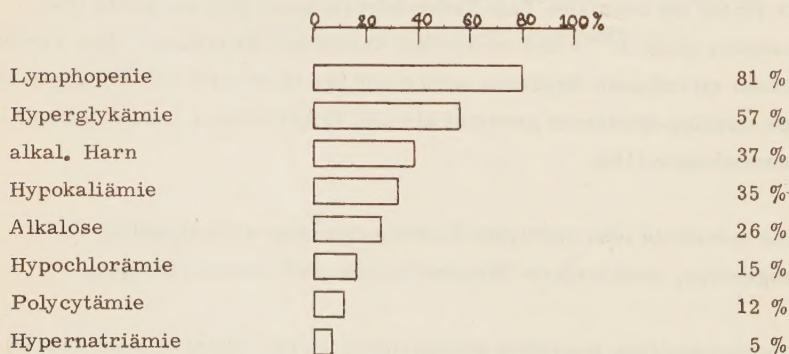
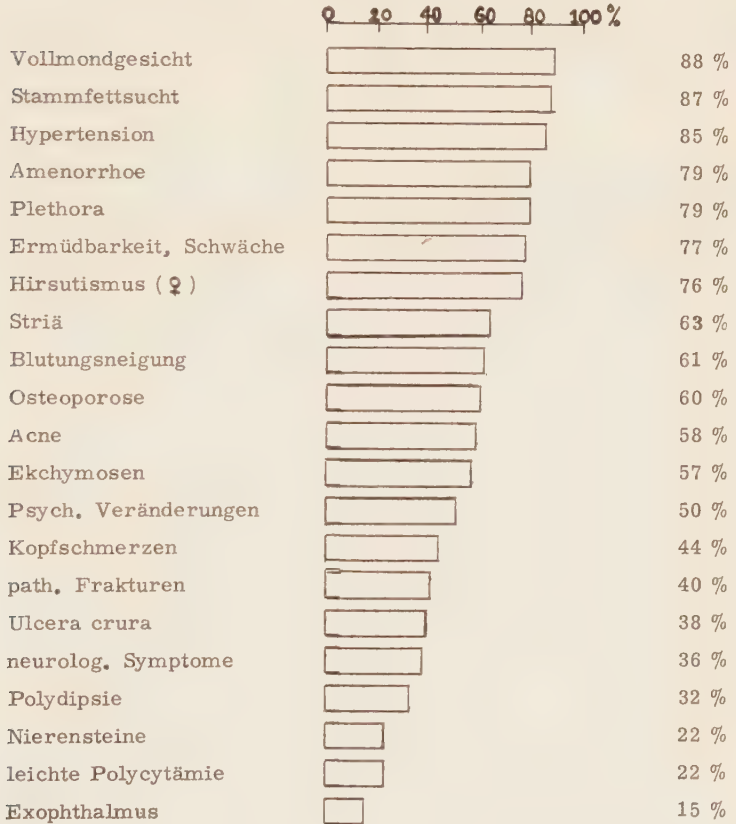


Tabelle 2

Häufigkeit der Symptome bei 450 Patienten mit Cushing-Syndrom
nach SOFFER, DORFMAN und GABRILOVE (3)



III. KRANKENGUT UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

1. Kasuistik

Untersucht wurden 3 Frauen und 1 Mann mit arterieller Hypertonie bei Cushing-Syndrom.

1. B. T., geb. 5. 4. 1911

Bei dem 56-jährigen Patienten war seit 1964 ein Bluthochdruck (140/115 mmHg) bekannt. Zwischen Okt. 1964 und April 1965 hatte er 8 kg zugenommen. Wegen Muskelschwäche, Kribbelparästhesien in den Beinen, starken Durstgefühls und geschwollener Beine kam er am 26. 4. 1965 in der II. Med. Klinik des Westend Krankenhauses Berlin zur stationären Aufnahme.

Körpergröße 172 cm, Körpergewicht 83,5 kg. Auffällig waren Stammfettsucht, Vollmondgesicht, praetibiale Ödeme, stark gerötetes Gesicht und Akne auf dem Rücken. Der Blutdruck betrug 175/105 mmHg. Die Wirbelsäule war röntgenologisch frei von Osteoporose, allerdings fanden sich beim Thoraxröntgen, neben altersentsprechendem Herz-Lungenbefund, frische spontane Rippenfrakturen. Die Sella war röntgenologisch unauffällig. Das Retropneumoperitoneum zeigte Nebennierenhyperplasie beidseits. Das rote Blutbild: 4,91 Mill. Ery's/ml, Hb: 15,1 g % HbE: 30,8 % . Es bestanden Lymphopenie, Neutrophilie und Eosinopenie bei insgesamt 10 000 Leukocyten/ml. Der Patient hatte eine diabetische Stoffwechsellage. Trotz einer Diät von 80 g EW, 30 g Fett und 180 g KH war das Blutzuckertagesprofil pathologisch (100, 120, 200 mg %). Keine Glucosurie. Serumelektrolyte normal.

Tabelle 3

Datum	Harnsteroido (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
13./14. 5. 65	31,4	39,3	Basalwerte
14./15. 5. 65	20,5	35,0	Basalwerte
15./16. 5. 65	51,5	119,2	40 E ACTH über 8 h
16./17. 5. 65	23,0	41,0	40 E ACTH über 8 h
27./28. 5. 65	28,3	44,9	Basalwert
29./30. 5. 65	19,3	30,4	28. + 29. 5. je 2 mg Dexamethason
31.5./1.6. 65	25,9	26,6	30. + 31. 5. je 8 mg Dexamethason

Im 24-Stunden-Urin war die Basisausscheidung von 17 Ketosteroiden und 17 OHCS erhöht. Unter ACTH kam es zu erheblichem Anstieg der Ausscheidung. Auf Dexamethasongaben reagierte der Patient mit einer Senkung der Ausscheidung. Es wurde die Diagnose Cushing-Syndrom infolge Nebennierenrindenhyperplasie gestellt (Tabelle 3).

Am 6. 8. 1965 wurde in der Chirurg. Klinik des Westend Krankenhauses Berlin eine linksseitige totale Adrenalektomie durchgeführt. Die exstirpierte Nebenniere wog 10 g, histologisch fand man eine hyperplastische Nebennierenrinde. Nach dieser Operation besserten sich die Beschwerden des Patienten jedoch nur wenig. Die hämatologischen Veränderungen bestanden weiterhin, ebenso wie die Kohlenhydratstoffwechselstörungen. Bei der Entlassung am 20. 9. 1965 betrug der Blutdruck 130/90 mmHg, das Gewicht war auf 77 kg abgefallen.

Am 26. 10. 1965 wurde der Patient erneut stationär aufgenommen.

Tabelle 4

Datum	<u>Harnsteroidoide (mg/die)</u>		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
1. 11. 65	13,0	32,7	Basalwerte
3. 11. 65	15,0	28,1	Basalwerte
4. 11. 65	9,0	30,2	Basalwerte
7. 11. 65	16,2	27,5	Basalwerte

Die Basisausscheidung von 17 OHCS war noch immer erhöht, es lag ein Rezidiv vor (Tabelle 4).

Der Blutdruck lag wieder bei 180 / 110 mmHg. Jetzt war auch Osteoporose im Bereich der Brust- und Lendenwirbelsäule mit keilförmigen Wirbeldeformierungen nachweisbar.

Am 29. 11. 1965 wurde eine subtotale 8/10 Adrenalektomie rechts durchgeführt. Der histologische Befund lautete wieder hyperplastische Nebennierenrinde. Bei einer Substitutionstherapie mit täglich 10 mg Prednisolon und alle 2 Wochen 50 mg Cortiron-Depot (Desoxycorticosteronönnathat) verließ der Patient am 22. 12. 1965 die Klinik in guter körperlicher Verfassung. Der Blutdruck betrug 140/95 mmHg.

Am 23. 2. 1966 wurde er wieder aufgenommen. Klinisch war der typische Cushing-Habitus nicht mehr so auffallend. Stammfettsucht war nicht ausgeprägt. Der Patient klagte hauptsächlich über Muskelschwäche. Der Blutdruck betrug 180/110 mmHg. Die Augenhintergrundgefäße waren im Sinne eines Fundus hypertonicus I verändert. Die Osteoporose war weiter fortgeschritten, Rotes und weißes Blutbild waren unauffällig. Das Blutzuckertagesprofil war leicht pathologisch (95,110, 126 mg %). Es lagen Hypokaliämie (3,4 m Mol/l) und normale Natrium- und Chlorid-

werte vor (Na: 139 m Mol/l, Cl: 103 m Mol/l).

Tabelle 5

Datum	Harnsteroide (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
25./26. 2. 66	13,3	19,5	Basalwerte
26./27. 2. 66	13,6	17,6	Basalwerte
27./28. 2. 66	15,9	31,4	80 E ACTH über 8 h
28.2./1.3. 66	16,7	35,0	80 E ACTH über 8 h

Die 17 OHCS waren noch immer erhöht, die Substitutionstherapie war inzwischen abgesetzt worden. Das gute Ansprechen auf ACTH deutete an, daß noch ein zu großer NNR-Rest verblieben war (Tabelle 5).

Am 3. Oktober wurde der Patient wieder stationär aufgenommen. Bei normalem roten Blutbild lagen jetzt Lymphopenie, Neutrophilie und Eosinopenie vor. Die Osteoporose zeigte weiter fortschreitende Tendenz.

Bei hoher Basisausscheidung der Steroidmetaboliten war die Reaktion auf ACTH überschießend, eine Supression mit Dexamethason nicht zu erreichen (Tabelle 6).

Am 16. 1. 1967 wurde eine totale Adrenalektomie rechts vorgenommen. Die **histologische** Diagnose lautete: Hyperplasie und Hypertrophie der NNR.

Postoperativ war die Ausscheidung von 17 Ketosteroiden und 17 OHCS extrem niedrig. Der Patient mußte mit täglich 10 mg Prednisolon und 2-wöchentlich mit Cortiron-Depot substituiert werden (Tabelle 7).

Tabelle 6

Datum	Harnsteroidoide (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
5./ 6.10.66	27,9	26,5	Basalwerte
6./ 7.10.66	21,7	18,1	Basalwerte
7./ 8.10.66	22,7	34,1	80 E ACTH über 8 h
8./ 9.10.66	30,8	48,8	80 E ACTH über 8 h
23./24.11.66	8,7	15,9	Basalwerte
24./25.11.66	8,5	13,6	Basalwerte
25./26.11.66	9,3	19,3	2 mg Dexamethason
26./27.11.66	12,1	22,0	2 mg Dexamethason
27./28.11.66	9,6	15,2	8 mg Dexamethason
28./29.11.66	8,9	10,5	8 mg Dexamethason

Tabelle 7

Datum	Harnsteroidoide (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
27./28. 1.67	2,0	0,9	Basalwerte
28./29. 1.67	1,6	0,8	Basalwerte
29./30. 1.67	2,0	0,8	80 E ACTH über 8 h
30./31. 1.67	1,8	1,0	80 E ACTH über 8 h

Unter dieser Therapie fühlte sich der Patient wohl, die Muskelschwäche verlor sich, es bestanden keine Ödeme mehr. Es lag noch immer eine leichte Lymphopenie vor. Blutzuckertagesprofile ergaben Normalwerte, es wurde mit dem Harn keine Glucose mehr ausgeschieden. Ebenfalls normal waren die Serumelektrolyte (Na: 142 m Mol/l, K: 4,6 m Mol/l, Cl: 96 m Mol/l).

Bei der Entlassung am 4. 3. 1967 betrug der Blutdruck 130/80 mmHg,
das Körpergewicht hatte sich auf 73,8 kg reduziert.

2. M. H., geb. 12. 5. 1932

Die 35-jährige Patientin, von Beruf Werkmeisterin, hatte seit 1962 zunehmende Menstruationsstörungen, sie entwickelte Hirsutismus und nahm bis 1966 insgesamt 10 kg zu. 1966 wurde ein erhöhter Blutzucker festgestellt, die Patientin hatte inzwischen den für Cushing-Syndrom typischen Habitus, der Blutdruck lag bei 160/120 mmHg.

Im April 1966 stellte man im Krankenhaus Hohengatow Berlin eine erhöhte Basisausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17-OHCS fest. Das Retropneumoperitoneum zeigte rechts eine hyperplastische Nebenniere, links bestand Verdacht auf einen Nebennierentumor. Die linke Nebenniere wurde exstirpiert, histologisch handelte es sich um NNR-Hyperplasie mit einzelnen adenomatösen Strukturen, ohne Anhalt für Malignom. Postoperativ blieben aber Hypertension, diabetische Stoffwechsellage, Oligomenorrhoe, Hirsutismus und der charakteristische Habitus bestehen.

Am 20. Juni 1967 kam die Patientin zur stationären Aufnahme in der II. Med. Klinik des Westend Krankenhauses Berlin. Die Patientin war 164 cm groß und 71,2 kg schwer. Klinisch zeigte sie Facies lunata, Büffelnacken, Stammfettsucht mit grazilen Extremitäten, Hirsutismus mit Bartwuchs (alle 2 Tage Rasur), zum Nabel ausstrahlende Schambehaarung, blaurote Gesichtsfarbe, livide Striae an Bauch, Hüften und Oberschenkeln, sowie Akne im Gesicht, an Brust und Rücken. Der Blutdruck betrug 175/130 mmHg, kein Fundus hypertonicus. Der Röntgen-Thorax war ohne pathol. Befund, beim Röntgen der Wirbelsäule kein Anhalt für Osteoporose. Beim Ausscheidungssurogramm stellte sich die rechte Niere glatt begrenzt, aber leicht vergrößert dar. Rotes und weißes Blutbild waren unauffällig. Proben auf Harnzucker waren stark positiv, der Nüchternblutzucker lag bei 150 mg %,

das Blutzuckertagesprofil bei 185, 150, 120 mg %, dies bei einer Therapie mit 2 x 0,5 Redul/d und 2 x 1 Drag. Silubin retard/d. Auch der i.v.-Glucosetoleranztest (K = 0,25) deutete auf eine erhebliche Kohlenhydratstoffwechselstörung. Ebenso war der Lipidstoffwechsel gestört, die Gesamtlipide waren mit 946 mg % genauso erhöht wie das Gesamtcholesterin mit 350 mg %. Die Serumelektrolyte waren unauffällig (Na: 137 m Mol/l, K: 4,3 m Mol/l, Cl: 106 m Mol/l).

Tabelle 8

Datum	Harnsterioide (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
23./24. 6. 67	13,9	11,7	Basalwerte
24./25. 6. 67	17,3	13,5	Basalwerte
25./26. 6. 67	28,4	33,3	80 E ACTH über 8 h
26./27. 6. 67	33,9	40,2	80 E ACTH über 8 h
2./ 3. 7. 67	22,4	19,7	Basalwerte
3./ 4. 7. 67	25,0	17,6	Basalwerte
4./ 5. 7. 67	18,6	9,6	2 mg Dexamethason
5./ 6. 7. 67	12,0	6,7	2 mg Dexamethason
6./ 7. 7. 67	12,3	3,9	8 mg Dexamethason
7./ 8. 7. 67	6,4	2,9	8 mg Dexamethason

Trotz einseitiger Adrenalektomie war die Basisausscheidung der 17-Ketosterioide und der 17-OHCS erhöht. Der normale Ausfall der Funktionsteste mit ACTH und Dexamethason sprach für NNR-Hyperplasie. (Tabelle 8).

Die Patientin wurde am 8. Juli 1967 entlassen und am 12. Okt. 1967 wieder aufgenommen.

Tabelle 9

Datum	17 OHCS im Plasma (%)	Funktionstest
20. 10. 67, 8 ⁰⁰ h	24,6	) zirkadianer) Sekretions-) rhythmus
20. 10. 67, 22 ⁰⁰ h	23,9	

Der 17-OHCS-Plasmaspiegel war erhöht, es fehlten die Tagesschwankungen (Tabelle 9).

Am 7. Nov. 1967 wurde eine Nebennierenexstirpation rechts unter Belassung eines erbsengroßen Restes durchgeführt. Histologisch bestätigte sich die Diagnose NNR-Hyperplasie, kein Anhalt für Malignom. Bei komplikationslosem Verlauf bekam die Patientin postoperativ 2 Wochen lang 2 x 5 mg Decortin/d.

Tabelle 10

Datum	Harnsteroido (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
2./3. 12. 67	8,8	5,9	Basalwerte
3./4. 12. 67	9,7	6,2	Basalwerte
4./5. 12. 67	8,4	7,3	80 E ACTH über 8 h
5./6. 12. 67	8,3	7,9	80 E ACTH über 8 h

1 Monat nach der Operation war die Basisausscheidung von 17-Ketosteroiden und 17 OHCS normal. Da die Patientin wahrscheinlich unter maximaler endogener ACTH-Stimulation stand, war die exogene ACTH-Wirkung gering (Tabelle 10).

Tabelle 11

Datum	17 OHCS im Plasma ($\gamma\%$)	Funktionstest
7. 12. 67, 22 ⁰⁰ h	14,7	) zirkadianer
8. 12. 67, 8 ⁰⁰ h	13,5	) Sekretions-) rhythmus

Die 17-OHCS-Plasmakonzentration war postoperativ im Rahmen der Norm, es fehlte aber weiterhin der physiologische zirkadiane Sekretionsrhythmus für Cortisol (Tabelle 11).

Unverändert bestand noch eine diabetische Stoffwechsellage. Es lag hier sicher ein Diabetes mellitus vor, der durch den Hypercortisolismus verschlimmert wurde. Die Patientin mußte weiter mit oralen Antidiabetika behandelt werden.

Am 22. 12. 1967 wurde die Patientin entlassen. Der typische Habitus vom Cushingtyp hatte sich rückgebildet, das Gewicht betrug nur noch 65 kg. Der Blutdruck lag bei Werten zwischen 130/100 mmHg und 130/90 mmHg.

3. M. J., geb. 19. 9. 1930

Die 37-jährige bisher gesunde Hausfrau entwickelte seit Juni 1966 nach einer normalen Entbindung eine Stammfettsucht, sie nahm 8 kg zu. Es traten Striae und Virilisationserscheinungen auf, sie litt unter Amenorrhoe.

Am 6. 9. 1967 wurde die Patientin in der II. Med. Klinik des Städt. Westend-Krhs. Berlin stationär aufgenommen. Die Patientin war 154 cm groß und 67 kg schwer. Sie hatte Stammfettsucht, Büffelnacken, Striae an Oberschenkeln und Hüften, Bartwuchs, Hypertrichose an den Beinen, Akne, multiple Hämatome an der Brust und Petechien an Armen, im Gesicht und am Rumpf. Der Blutdruck betrug 165/115 mmHg, keine Fundusveränderungen. Röntgonologisch waren der Thorax und die Schädelaufnahme mit Darstellung der Sella ohne pathologischen Befund, kein Anhalt für Osteoporose.

Das i.v.-Pyelogramm ergab unauffällige, zeitgerechte Kontrastmittelausscheidung. Bei der Nieren-Nebennierenarteriographie war oberhalb des linken cranialen Nierenpols ein faustgroßer Parenchymbezirk erkennbar, der vermehrt inhomogen angefärbt war und pathologische Blutgefäße zeigte. Rotes Blutbild und Thrombocytenzahl waren regelrecht. Es bestanden Lymphopenie, Neutrophilie und Eosinopenie bei normaler Leukocytenzahl. Kein Harnzucker, aber das Blutzuckertagesprofil (80, 140, 200 mg %) und der i.v.-Glucosetoleranztest (K = 0,99) sprachen für eine diabetische Stoffwechsellage. Leichte Hypokaliämie (3,8 m Mol/l), leichte Hypernatriämie (146 m Mol/l) und leichte Hypochlorämie (100 m Mol/l).

Tabelle 12

Datum	Harnsteroido (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
9./10. 9. 67	71,2	39,7	Basalwerte
10./11. 9. 67	69,9	39,4	Basalwerte
11./12. 9. 67	82,2	65,0	80 E ACTH über 8 h
12./13. 9. 67	88,3	84,6	80 E ACTH über 8 h
16./17. 9. 67	61,3	43,9	Basalwerte
17./18. 9. 67	62,8	38,5	Basalwerte
18./19. 9. 67	63,8	35,7	2 mg Dexamethason
19./20. 9. 67	61,1	38,1	2 mg Dexamethason
20./21. 9. 67	55,7	37,7	8 mg Dexamethason
21./22. 9. 67	52,6	38,3	8 mg Dexamethason

Die Basisausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17 OHCS war auf das Mehrfache der Norm erhöht. ACTH bewirkte geringfügigen Anstieg der Harnsteroido, Dexamethason hemmte die starke Ausscheidung nicht. Es wurde die Diagnose autonomer NNR-Tumor gestellt (Tabelle 12).

Tabelle 13

Datum	17 OHCS im Plasma (%)	Funktionstest
7. 9. 67, 9 ⁰⁰ h	32,6	) zirkadianer
7. 9. 67, 22 ⁰⁰ h	28,8	) Sekretions- rhythmus

Der 17-OHCS-Plasmaspiegel war deutlich erhöht, es fehlte der übliche Tagesrhythmus (Tabelle 13).

Das Leberszintigramm und eine Röntgenuntersuchung der Lunge gaben keinen Anhalt für Metastasen, so daß am 2. 10. 1967 in der Chirurg.

Klinik des Städt. Westend Krhs. ein 820 g schwerer NNR-Tumor extirpiert und eine Nephrektomie auf der gleichen Seite, also links, durchgeführt wurde. Der path.-histolog. Befund lautete: Nebennierencarcinom, carcinomfreie Niere.

Tabelle 14

Datum	Harnsteroid (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
14./15. 10. 67	2,4	3,3	Basalwerte
15./16. 10. 67	2,0	2,9	Basalwerte
16./17. 10. 67	2,5	7,7	80 E ACTH über 8 h
17./18. 10. 67	3,0	9,3	80 E ACTH über 8 h

12 Tage postoperativ war nach komplikationslosem Verlauf die Ausscheidung der 17 OHCS auf die Hälfte der Norm erniedrigt. ACTH steigerte die Ausscheidung auf das 3-fache (Tabelle 14). Von einer Substitution wurde trotz der bestehenden NNR-Insuffizienz abgesehen, weil zu erwarten war, daß die rechte NNR bei maximaler Stimulation durch körpereigenes ACTH genügend NNR-Steroide produzieren würde.

5 Wochen postoperativ wog die Frau 61,3 kg, der Blutdruck lag zwischen 140/100 und 120/90 mmHg. Es bestand eine wahrscheinlich noch operationsbedingte Anämie, das weiße Blutbild war normal. Es lagen keine Kohlenhydratstoffwechselstörungen mehr vor (Blutzuckertagesprofil: 90, 80, 90 mg %, i.v.-Glucosetoleranztest K = 1,15). Auch die Serumelektrolyte waren normal (Na: 137 m Mol/l, K: 4,1 m Mol/l.). Am 21. 11. 1967 wurde die Patientin in befriedigender körperlicher Verfassung entlassen.

Am 1. 8. 1968 erfolgte wieder stationäre Aufnahme der Patientin. Er-

neut hatte sich die für Cushing-Syndrom typische Symptomatik entwickelt, das Gewicht betrug 70 kg. Die Nierentomographie zeigte wolkige Trübungen im Bereich des rechten Nierenlagers, es wurde der Verdacht auf ein Rezidiv geäußert. Bei der Laparoskopie fanden sich deutliche Lebertastasen und hämorrhagischer Aszites. Das Lungenszintigramm war verdächtig für einen metastatischen Prozeß im Bereich des linken Hauptbronchus. Es lagen hochgradige Anämie, Lymphopenie, Neutrophilie und Eosinopenie vor.

Tabelle 15

Datum	17 OHCS im Plasma (%)	Funktionstest
2. 8. 68, 8 ⁰⁰ h	30,3	) zirkadianer
2. 8. 68, 22 ⁰⁰ h	28,9	) Sekretions- rhythmus

Tabelle 16

Datum	Harnsteroido (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
2./3. 8. 68	20,4	20,0	Basalwerte
3./4. 8. 68	21,6	22,5	Basalwerte
4./5. 8. 68	22,5	27,2	2 mg Dexamethason
5./6. 8. 68	24,1	27,9	2 mg Dexamethason
6./7. 8. 68	28,8	30,9	8 mg Dexamethason
7./8. 8. 68	30,6	32,4	8 mg Dexamethason

10 Monate postoperativ zeigte sich im Vergleich zu den letzten Bestimmungen ein beträchtlicher Anstieg der Harnsteroido. Durch Dexamethason ließ sich keine Suppression erreichen. Auch der 17-OHCS-Plasmaspiegel war deutlich erhöht, es fehlte der Tagesrhythmus. Aufgrund dieser Be-

funde handelte es sich um ein Rezidiv oder um hormonproduzierende Metastasen (Tabellen 15 und 16).

Die Behandlung bestand in Bluttransfusionen und 1 g Metopiron/d. Es entwickelten sich schwerer Aszites und venöse Einflußstauung. Am 24. 11. 1968 verstarb die Patientin unter den Zeichen eines Kreislaufversagens. Die Obduktion ergab multiple bis faustgroße Metastasen in den paraortalen Lymphknoten, in der rechten Nebenniere, im rechten Lungenoberlappen, am Milzhilus und in der Leber. Als Todesursache wurde cardio-pulmonale Insuffizienz angegeben.

4. K. E., geb. 2. 2. 1932

Ab November 1965 beobachtete die 35-jährige Krankenschwester an sich eine Gewichtszunahme (in 15 Monaten 8 kg), Haarausfall, Leistungs-minderung, häufig hochrotes Gesicht, vermehrtes Durstgefühl, Lidöde-me und kurzzeitig Beinödeme, ferner Oligomenorrhoe. Im Juni 1966 wurde bei der bis dahin hypotonen Frau erstmalig ein Hochdruck von maximal 200 mmHg systolisch gemessen.

Am 6. Januar 1967 wurde die Patientin in der II. Med. Klinik des Westend-Krankenhauses Berlin stationär aufgenommen. Die Patientin war 1,59 m groß und 56 kg schwer. Sie hatte Vollmondgesicht mit Bartwuchs, Stammfettsucht, Büffelnacken, Teleangiektasien im Gesicht und im Hals- und Brustbereich. Der Blutdruck betrug 160/100 mmHg bei unauffälligem Augenhintergrund. Röntgonologisch war der Schädel ohne pathol. Veränderungen der Sella, die Wirbelsäule ohne deutliche Zeichen einer Osteoporose. Bei der Nierenarteriographie zeigte sich ein mandarinengroßer Kontrastmittelschatten am linken oberen Nieren-pol. An der gleichen Stelle konnte tomographisch ein gleichgroßer Ver-dichtungsbezirk gefunden werden. Es lag eine leichte Anämie vor (3,68 Mill Ery's, Hb: 12,3 g %, HbE: 33,4 88). Das weiße Blutbild zeigte eine Lymphopenie und Neutrophilie bei normaler Leukocytenzahl. Nüchternblutzuckerwerte waren normal, Blutzuckertagesprofil (90, 140, 150 mg %) und i.v.-Glucosetoleranztest (K = 0,63) offenbarten aber eine diabetische Stoffwechsellage. Auch der Urinzucker war mehrfach posi-tiv. Das Gesamtcholesterin war mit 304 mg % erhöht, ebenso die Ge-samtlipide mit 918 mg %. Die Elektrolyte im Serum waren unauffällig (Na: 140 m Mol/l, K: 4,3 m Mol/l, Cl: 103 m Mol/l).

Die Basisausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17-OHCS war leicht erhöht. Es war weder Suppression durch Dexamethason noch Stimulie-

rung durch ACTH möglich, was zusammen mit der übrigen Symptomatik zu der Diagnose autonomer hormonproduzierender Nebennierentumor führte (Tabelle 17).

Tabelle 17

Datum	Harnsteroidoide (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
30.11. / 1.12.66	13,1	11,9	Basalwerte
1. / 2.12.66	17,7	16,7	Basalwerte
2. / 3.12.66	22,3	21,0	80 E ACTH über 8 h
3. / 4.12.66	24,0	23,6	80 E ACTH über 8 h
16./17.12.66		18,7	Basalwert
17./18.12.66		19,2	Basalwert
18./19.12.66		21,4	2 mg Dexamethason
19./20.12.66		19,1	2 mg Dexamethason
20./21.12.66		21,1	8 mg Dexamethason
21./22.12.66		20,3	8 mg Dexamethason

Am 26. Januar 1967 wurde die Patientin in der Chirurg. Klinik des Westend Krankenhauses Berlin operiert. Es wurde ein apfelgroßer 135 g schwerer Tumor mit glatter Oberfläche und von weicher Konsistenz oberhalb des linken Nierenpols exstirpiert, gleichzeitig eine Adrenalektomie links vorgenommen. **Histologisch** handelte es sich um ein Nebennierenadenom mit Malignitätskriterien. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, nur in den ersten Tagen wurde die Patientin mit Pred-

nison und ACTH substituiert, weil eine normale Funktion der rechten Nebenniere zu erwarten war.

Tabelle 18

Datum	Harnsteroidoide (mg/die)		Funktionstest
	17 Keto	17 OHCS	
23./24. 2. 67	2,2	1,0	Basalwerte
24./25. 2. 67	1,8	1,0	Basalwerte
25./26. 2. 67	2,3	5,7	80 E ACTH über 8 h
26./27. 2. 67	3,0	9,4	80 E ACTH über 8 h

1 Monat postoperativ war die Basisausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17 OHCS stark erniedrigt. Nach ACTH erfolgte ein deutlicher Anstieg. Diese Befunde standen mit der Vorstellung in Übereinstimmung, daß die Rest-NNR unter dem Einfluß der vom Tumor gebildeten Hormone atrophiert sei. Es wurde deshalb eine ausschleichende Steroidmedikation beginnend mit 10 mg Prednison/d eingeleitet (Tabelle 18).

Die äußeren Merkmale des Cushing-Syndroms entwickelten sich deutlich zurück. Der Kohlenhydratstoffwechsel normalisierte sich. Der Blutdruck lag zwischen 135/90 mmHg und 110/70 mmHg. Es bestand noch immer eine Anämie (3,8 Mill. Ery's, Hb: 10,5 g %, HbE: 30,0 %), das weiße Blutbild war unauffällig.

Am 8. 3. 1967 wurde die Patientin in befriedigendem Zustand entlassen.

Bei den 4 vorgestellten Patienten handelt es sich zweifelsfrei um Fälle von Cushing-Syndrom. Diese Diagnosen wurden gesichert durch die Symptomatik, Laborbefunde, besonders die Hormonanalysen und die histologische Untersuchung der Operationspräparate.

2. Normalkollektive

a) Erythrocyten- und Plasmavolumen (Tabelle 20)

Die normalen Vergleichswerte für das Erythrocyten- und Plasmavolumen stammen von OFFERMANN (19). Das männliche Normalkollektiv besteht aus 22 gesunden Männern mit einem Durchschnittsalter von 37 ± 16 Jahren. Das weibliche Normalkollektiv enthält 11 gesunde Frauen mit einem Durchschnittsalter von 37 ± 15 Jahren. OFFERMANN verwendete zur Bestimmung der Blutvolumina identisch die gleiche Methode, wie sie in der vorliegenden Arbeit beschrieben wird.

b) Hämodynamische Meßgrößen (Tabelle 21)

Die hämodynamischen Untersuchungsbefunde des männlichen Patienten mit Cushing-Syndrom wurden gegenübergestellt normalen Vergleichswerten, die einer Veröffentlichung von LUND-JOHANSEN (20) entnommen sind. Es handelt sich da um ein Normalkollektiv von 11 gesunden männlichen Kontrollpersonen mit einem Durchschnittsalter von $44,6 \pm 2,8$ Jahren. Für die 3 Frauen mit Cushing-Syndrom lieferte normale Vergleichswerte eine Arbeit von SCHRÖDER (21). Von diesem Autor werden als Normalwerte hämodynamische Untersuchungsergebnisse von insgesamt 28 Frauen veröffentlicht. Um jedoch alle Störfaktoren auszuschließen, wurden die Frauen mit einer Krankheitsdiagnose, mit einem arteriellen Mitteldruck über 100 mmHg und einem venösen Hämatokrit unter 34 % nicht berücksichtigt. So besteht das weibliche Normalkollektiv aus 13 gesunden normotensiven Frauen mit einem Durchschnittsalter von $36,9 \pm 12,7$ Jahren. Beide Autoren bestimmten das Herzzeitvolumen mit einer Farbstoffverdünnungsmethode, die unserer Versuchsanordnung im wesentlichen entspricht, so daß die Resultate gut vergleichbar sind.

c) Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Normalkollektive liegen vor als Mittelwerte mit Standardabweichung. Bei der Berechnung dieser Werte wurden folgende Formeln aus den Wissenschaftlichen Tabellen GEIGY benutzt (22):

$$\bar{x} = \frac{x_{i,1} + x_{i,2} + x_{i,3} + \dots + x_{i,n-1} + x_{i,n}}{n}$$

$$\bar{x} = \text{Mittelwert}$$

$$x_i = \text{Einzelwert}$$

$$n = \text{Zahl der Untersuchungen}$$

$$s = \text{Standardabweichung}$$

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x_i)^2}{n - 1}}$$

3. Untersuchungsmethoden

a) Hormonanalysen

Die Diagnose Cushing-Syndrom wurde u. a. gesichert durch die biochemische Bestimmung des Cortisols und seiner Metaboliten im Plasma und im Urin.

17-Ketosteroide:

Die 17-Ketosteroide im Urin wurden mit einer modifizierten Methode nach ZIMMERMANN bestimmt (23). Bei diesem Verfahren sind die Normalwerte der 17-Ketosteroid-Ausscheidung bei Männern zwischen 25 und 35 Jahren 10-25 mg/d (im Mittel 15 mg/d), bei Frauen der gleichen Altersgruppe 5-15 mg/d (im Mittel 10 mg/d). Die Aussagekraft dieser Bestimmung ist begrenzt, denn die 17-Ketosteroide sind in erster Linie Abbauprodukte der Androgene, die sowohl aus der Nebennierenrinde als auch aus den Gonaden stammen können. Nur 7 % des Cortisols werden zu 17-Ketosteroiden metabolisiert (24), deshalb kann auch bei Hypercortisolismus die 17-Ketosteroid-Ausscheidung noch im Normbereich sein.

17-Hydroxycorticosteroide (17 OHCS):

Die Bestimmung der 17-Hydroxycorticosteroide in Plasma und Urin erfolgte nach einer modifizierten Methode von SILBER und PORTER, wie sie von SCHRÖDER (23, 24) beschrieben wird. Entsprechend dem zirkadianen Rhythmus der Cortisolsekretion ist auch die normale 17 OHCS-Plasmakonzentration Tagesschwankungen unterworfen, sie beträgt um 8³⁰ h normalerweise $12,0 \pm 7,2 \mu\text{g \%}$ (= 8 %) bzw. 5,2 - 20,4 $\mu\text{g \%}$, der Abendwert soll 50 % oder mehr unter dem Morgenwert liegen (23). Die Normalwerte der 17 OHCS gemessen als

Silber-Porter-Chromogene im 24-Stunden-Urin betragen $7,3 \pm 4,4$ mg/d bzw. 3,7-12,0 mg/d (23). Die 17-Hydroxycorticosteroide in Urin und Plasma sind fast ausschließlich Metaboliten des Cortisolstoffwechsels, so daß diese Meßwerte gut die Höhe der Cortisolsekretion widerspiegeln.

Funktionsteste:

Basalwerte:

Die Basisausscheidung der Harnsteroidoide wurde in 2 Einzelbestimmungen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen aus dem 24-Stunden-Sammelurin ermittelt. Die Bestimmung der Basalwerte ging immer anderen Funktionstesten voraus. Bei den Patienten Nr. 2 und 3 wurden die 17 OHCS auch im Plasma gemessen. Die Blutabnahmen für diese Messungen erfolgten morgens um 9⁰⁰ h und abends um 22⁰⁰ h, zur Erfassung des zirkadianen Cortisolsekretionsrhythmus.

ACTH-Stimulationstest:

Bei diesem Nebennierenrindenfunktionstest wurden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen intravenöse Infusionen mit 80 E ACTH über jeweils 8 Stunden gemacht. Versuchsbeginn war morgens um 9⁰⁰ h. An den beiden entsprechenden Tagen wurden die 17-Hydroxycorticosteroide als Silber-Porter-Chromogene im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Als normale Reaktion gibt SCHRÖDER (23) einen Anstieg der 17-OHCS-Ausscheidung am 2. Tag der ACTH-Belastung auf das drei- bis fünffache der Basalwerte an.

Dexamethason-Hemmtest:

Hierbei handelt es sich um einen Hypophysenhemmtest. Das hochwirksame synthetische Glucocorticoid Dexamethason bewirkt noch stärker

als das Cortisol eine Hemmung der ACTH-Produktion der Hypophyse. Diese Hypophysenhemmung hat einen Rückgang der Cortisolsekretion zur Folge. Der Funktionstest lief in vier Tagen ab. In den ersten beiden Tagen bekamen die Patienten jeweils 2 mg Dexamethason oral und an den letzten beiden Tagen 8 mg Dexamethason oral. An allen vier Tagen wurden die 17-Hydroxycorticosteroide als Silber-Porter-Chromogene im 24-Stunden-Sammelurin gemessen. Beim Normalen ist ein Abfall der 17 OHCS-Ausscheidung am 4. Tag um 50 % oder mehr zu erwarten (23).

Deutungsmöglichkeiten der Hormonbefunde und Funktionsteste

In einer Übersichtstabelle von SCHRÖDER (23) ist dargestellt, in welcher Weise Hormonbefunde und Funktionsteste in Bezug auf das Cushing-Syndrom zu interpretieren sind. Aus dieser Tabelle 19 wird deutlich, welchen Wert die Funktionsteste haben für die Erkennung des pathologischen Organbefundes, der dem Hypercortisolismus zugrunde liegt. Der in der Tabelle 19 berücksichtigte Metopirontest wurde bei den hier beschriebenen Patienten mit Cushing-Syndrom nicht durchgeführt.

Erkrankung	17-Hydroxy-Corticosteroide	17-Ketosteroide	ACTH-Test	Metopirontest	Dexamethason-Hemmtest
NNR-Hyperplasie	mäßig bis stark vermehrt	nicht verwertbar verändert, evtl. erhöht	verstärkte Reaktion	verstärkte Reaktion	erst bei hoher Dosierung verminderte Steroidausscheidung
NNR-Adenom	mäßig bis stark vermehrt	nicht verwertbar verändert, evtl. erhöht	normale bis verminderte Reaktion	keine Reaktion oder evtl. verminderte Ausscheidung	keine Reaktion
NNR-Karzinom	stark erhöht	stark erhöht	keine Reaktion	keine Reaktion oder evtl. verminderte Ausscheidung	keine Reaktion
ess. Hypertonie mit Adipositas und diabetogener Stoffwechsellaage	evtl. mäßig erhöht	normal	normal bis mäßig verstärkte Reaktion	normale Reaktion	normale Reaktion

Tabelle 19 Hormonbefunde im Blut und Harn bei Cushing-Syndrom (23)

b) Simultane Bestimmung von Erythrocyten- und Plasmavolumen

Die Bestimmung des Blutvolumens erfolgte mit einer Isotopenverdünnungsmethode (11, 25). Als radioaktive Indikatoren dienten Cr^{51} und J^{125} , die sich meßtechnisch gut voneinander unterscheiden lassen. Cr^{51} als $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ und J^{125} wurden bezogen von Radiochemical centre Amersham/England. Im Nuclearmedizinischen Institut des Krankenhauses Westend der Freien Universität Berlin wurde J^{125} an Humanalbumin gebunden. J^{125} wurde also als $\text{J}^{125}\text{RIHSA}$ (radio-iodinated-human-serum-albumin) verwendet. Die Untersuchungen wurden vormittags an nüchternen liegenden Patienten durchgeführt.

Durch eine großkalibrige Kanüle wurden 20 ml Venenblut entnommen und mit 2500 E Heparin ungerinnbar gemacht. 8 Minuten lang wurde das Blut bei 1400 U/min zentrifugiert und danach das überstehende Plasma abgehebert. Das Plasma wurde steril im Eisschrank abgelagert, das Erythrocytenkonzentrat mit 80 μC Cr^{51} als $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ durchmischt.

Es besteht eine starke Affinität zwischen den Erythrocyten und dem anionischen 6-wertigen Chrom, wie er im $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ vorliegt. Nach einer Inkubationszeit von 45 Minuten bei Zimmertemperatur war ein hoher Prozentsatz des Chroms fest an die Erythrocyten gebunden. Nach Resuspension mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung ließ man nun 15 Minuten lang 100 mg Ascorbinsäure einwirken. Alles bis dahin noch nicht von den Erythrocyten aufgenommene Chrom wurde dadurch zu kationisch 3-wertigem Chrom reduziert. Das 3-wertige Chrom kann die Zellwand der roten Blutkörperchen nicht mehr durchdringen. Nicht an Erythrocyten gebundenes 3-wertiges Cr^{51} wurde durch 3-4maliges Waschen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung soweit entfernt, bis die Restaktivität freier Ionen in der Spüllösung weniger als 0,5 % der Ery-

throcytenaktivität betrug. Die markierten gewaschenen Erythrocyten wurden dann mit dem anfangs abgeheberten Plasma, das zuvor mit $8 \mu\text{C } ^{125}\text{J}$ RIHSA beschickt wurde, gründlich durchmischt.

Von diesem doppelt markierten Vollblut wurden dem Patienten 10 ml injiziert. Dazu wurde eine gravimetrisch nachgeeeichte Spritze benutzt, die den Spritzen totraum berücksichtigt und garantiert, daß wirklich exakt 10 ml ausgespritzt werden. Um tatsächlich 10 ml markierten Vollblutes in den Körper gelangen zu lassen, wurde noch die Kanüle mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgespült. Nach der Injektion kommt es zu einer Blutdurchmischung und damit zu einer Verdünnung der Strahlungsaktivität. Nach 20 Minuten ist dieser Prozeß abgeschlossen und es hat sich eine Endkonzentration des Indikators "Strahlungsaktivität" eingestellt. Genau 20, 30, 40 und 50 Minuten nach der Injektion wurde je 1 Blutprobe von 10 ml durch eine großkalibrige Kanüle aus einer Vene des der Einspritzung gegenüber liegenden Armes entnommen und in heparinisierten Röhrchen gesammelt.

Die injizierte Aktivitätsmenge (= Standard) wurde in einer Doppelbestimmung ermittelt. In 2 Ansätzen wurden je 1 ml markierten Vollblutes nach Zugabe von 5 ml 20%iger NaOH-Lösung und 2 ml KJ-Lösung mit aqua dest. auf genau 100 ml aufgefüllt. Diese Standardlösung stellt eine 1:100 Blutverdünnung dar. Aus jedem Ansatz wurden zwei 5 ml-Proben auf ihre Strahlungsaktivität untersucht. Der Mittelwert aus diesen 4 Bestimmungen ging bei jeder Untersuchung als Standardwert (A_1) in die Berechnung der jeweils injizierten Aktivitätsmenge ein.

Die Radioaktivität wurde registriert mit einem Dualscintillationszähler der Fa. Picker X-ray Corp. 5 ml der Standardlösung wurden 10 Minuten lang bei folgenden stets gleich gehaltenen Einstellungen gemessen: Für die Erfassung der Jodstrahlung wurde bei Multiplier 0,5 eine Fenster-

öffnung von 50-200 KeV gewählt, für die Cr^{51} -Strahlung betrug bei gleichem Multiplier die untere Erfassungsgrenze 480 KeV, die obere 800 KeV. Bei der angewendeten Simultanmessung wird ein Teil der Cr^{51} -Strahlung auch im J^{125} -Kanal erfaßt. Diese Aktivität wurde mit Hilfe eines von der gewählten Fensteröffnung abhängigen Einstrahlungsfaktors berechnet und von der gemessenen J^{125} -Aktivität abgezogen. Außerdem mußten alle gemessenen Aktivitäten noch um die am Untersuchungstag im Labor herrschende "background"-Strahlungsaktivität reduziert werden. Entsprechend den 5 ml-Proben der Standardlösung wurden auch je 5 ml der gewonnenen Blutproben auf ihre Strahlungsaktivität untersucht. Zuvor war das Blut durch Saponin zur Hämolyse gebracht worden. Die zur Abmessung verwendeten geeichten Pipetten wurden mit aqua dest. gespült und die Aktivität dieser Spülflüssigkeit zu den jeweiligen Blutprobenaktivitäten addiert.

Die so ermittelten Cr^{51} - und J^{125} -Aktivitäten der 4 Blutproben wurden semilogarithmisch gegen die Zeit aufgetragen. Aus diesen 4 Punkten resultierte für jedes Isotop eine Gerade. Durch Extrapolieren wurden dann die Aktivitäten zum Zeitpunkt Null, dem Moment der Injektion, bestimmt. Zu diesem rechentechnischen Vorgang ist man gezwungen, weil für beide Isotope im Verlauf der Untersuchung ein Aktivitätsabfall eintritt. Bei einer Versuchsdauer von 50 Minuten strömt nicht nur markiertes Albumin von intra- nach extravasal ab, sondern findet auch eine Elimination wahrscheinlich durch die Markierung vorgeschädigter Erythrocyten aus der Strombahn und Speicherung in Milz und Leber statt (25). Mit dem Extrapolieren schaltet man diese Fehlerquellen aus und gewinnt den eigentlich hypothetischen Wert der Aktivität von 5 ml Körperblut zum Zeitpunkt Null (A_2). Hypothetisch ist dieses Resultat, weil in diesem Moment eine vollkommene Aktivitätsdurchmischung noch nicht eingetreten ist.

Erythrocyten- und Plasmavolumen wurden nach folgenden Formeln berechnet:

$$EV = \frac{Hkt \times 10 \times 100 \times A_1 / 10 \text{ min}}{100 \times A_2 / 10 \text{ min}}$$

$$PV = \frac{(100 - Hkt) \times 10 \times 100 \times A_1 / 10 \text{ min}}{100 \times A_2 / 10 \text{ min}}$$

EV = Erythrocytenvolumen

PV = Plasmavolumen

Hkt = Auf eingeschlossenes Plasma korrigierter venöser Hämatokrit

$10 \times 100 \times A_1$ = Injizierte Aktivitätsmenge

10 = Injektionsvolumen in ml

100 = Verdünnungsfaktor

A_1 = Aktivität in 5 ml der Standardlösung

A_2 = Aktivität in 5 ml Blut zur Zeit Null

Der mittlere Körper-Hämatokrit errechnet sich aus den gemessenen EV und PV nach der Formel:

$$\text{mittlerer KHkt} = \frac{EV \times 100}{EV + PV}$$

Zur Bestimmung des venösen Hämatokrit wurde Blut aus einer ungestauten Vene entnommen und 30 Minuten lang in einem Wintrobe-Röhrchen bei 3000 U/min zentrifugiert. Der so gewonnene Wert wurde dann noch nach dem Nomogramm von CHAPLIN und MOLLISON (26) auf eingeschlossenes Plasma korrigiert.

Der sogenannte Faktor gibt die Abweichung des mittleren Körper-Hämatokrit vom gemessenen korrigierten venösen Hämatokrit an und ist der Quotient aus beiden Größen.

$$\text{Faktor} = \frac{\text{mittlerer KörperHkt}}{\text{venöser Hkt}}$$

Aus Erythrocytenvolumen und Plasmavolumen resultiert als Summe das Blutvolumen.

Größe und Gewicht der Patienten wurden am Tage der Untersuchung gemessen, die Oberfläche wurde aus dem Nomogramm nach DU BOIS (22) abgelesen.

Beispiel einer Blutvolumenbestimmung und -berechnung

Name, Alter: B. T. 55 J. Diagnose: Cushing-Syndrom
 Körpergewicht: 72 kg RR: 170/120 mmHg
 Körpergröße: 160 cm
 Körperoberfläche: 1,76 m²
 unkorrigierter venöser Hämatokrit: 51,0 %
 korrigierter venöser Hämatokrit: 48,9 %
 Korrekturfaktor (eingeschl. Plasma): 0,964

	Cr ⁵¹ Imp/10 min	J ¹²⁵ Imp/10 min
A ₁	109 795	381 060
Aktivität in 5 ml Blut 20 Min. post injekt.	23 744	68 028
30 Min. post injekt.	23 653	67 900
40 Min. post injekt.	23 554	67 037
50 Min. post injekt.	23 605	66 760
A ₂ (extrapoliert)	23 900	69 400

$$EV = \frac{48,9 \times 10 \times 100 \times 109795}{100 \times 23900} = 2246 \text{ ml}$$

$$PV = \frac{51,1 \times 10 \times 100 \times 381060}{100 \times 69400} = 2806 \text{ ml}$$

$$BV = EV + PV = 5052 \text{ ml}$$

$$EV = 2246 \text{ ml}; 27,1 \text{ ml/kg}; 1146 \text{ ml/m}^2$$

$$PV = 2806 \text{ ml}; 33,8 \text{ ml/kg}; 1432 \text{ ml/m}^2$$

$$BV = 5052 \text{ ml}; 61,0 \text{ ml/kg}; 2578 \text{ ml/m}^2$$

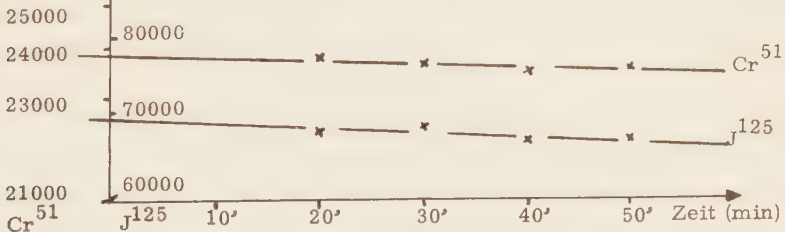
mittlerer Körperhämatokrit = 44,4 %

korrigierter venöser Hämatokrit = 48,9 %

Faktor = 0,908

Log.

Impulse/
10 min



Abfall der Cr⁵¹- und J¹²⁵-Aktivitäten im Blut 20, 30, 40 und 50 Minuten nach Injektion.

Bezugsgrößen

Absolute Blutvolumina sind nicht vergleichbar, wenn sich die untersuchten Personen voneinander in Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Körperoberfläche unterscheiden. OFFERMANN (19) kam in einer ausführlichen Übersichtsarbeit zu dem Schluß, daß intravasale Volumina nur dann gut vergleichbar sind, wenn als Bezugsgröße die Körperoberfläche gewählt wird. Die Korrelation des Blutvolumens zur Körperoberfläche ist bei Prüfung aller anderen in Frage kommenden Bezugsgrößen die günstigste. Es besteht eine nahezu lineare Beziehung. Eine ähnlich gute Korrelation besteht zwischen Blutvolumen und Körpergewicht, aber nur so lange die untersuchten Personen ihr Standardgewicht nicht wesentlich überschreiten. Bei stark übergewichtigen Personen ist das Körpergewicht als Bezugsgröße weniger brauchbar, weil in der Regel das Übergewicht durch eine Zunahme des relativ schwach durchbluteten bradytrophen Fettgewebes zustande kommt. Das Gewicht des fettfreien Körpers wäre als Bezugsgröße gut geeignet. Eine routinemäßige Bestimmung dieser Größe ist jedoch nicht möglich.

c) Bestimmung des Herzzeitvolumens, des arteriellen Blutdruckes
und der Herzfrequenz

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde bestimmt mit einer Farbstoffverdünnungsmethode, Farbindikator war Cardiogreen (27, 28).

Nach der Seldinger-Technik wurde ein Teflonkatheter in die obere Hohlvene vorgeschoben, sowie die Arteria brachialis oder femoralis punktiert und eine intraarterielle Verweilkanüle eingeführt. Da diese Eingriffe für die Versuchsperson eine Stress-Situation darstellen, wurde vor den eigentlichen Messungen 30 Minuten gewartet, bis Herzfrequenz und Blutdruck wieder Ausgangswerte erreicht hatten. Dann wurden in die obere Hohlvene durch den Katheter 5 mg Cardiogreen in 1 ml Lösung schlagartig injiziert. Gleichzeitig wurde mit konstanter Absauggeschwindigkeit (20 ml/min) arterielles Blut entnommen und photometrisch auf seinen Farbstoffgehalt untersucht. Verwendet wurden Atlas-Durchflußkuvetten mit dem Cardiognost R der Fa. Atlas AG, Bremen. Die Farbstoffkonzentration wurde in Abhängigkeit zur Zeit als Zeitkonzentrationskurve registriert und daraus das Herzzeitvolumen berechnet. Die Apparatur war zuvor mit einer Farbstoffkonzentration von 5 mg/l Vollblut geeicht worden. Das HZV einer Versuchsperson stellt immer der Mittelwert aus mindestens 2 Einzelbestimmungen dar. Die Flächenberechnung der Zeitkonzentrationskurve erfolgte nach der Triangle-Methode unter Einbeziehung des von SCHRÖDER u. Mitarb. (27) angegebenen Korrekturfaktors.

Der arterielle Blutdruck wurde blutig mit Meßköpfen der Fa. Statham gemessen. Der Blutdruck wurde als Druckkurve über einen Hellige-Vorverstärker mit dem Multicardiotest der Fa. Hellige aufgezeichnet. Der arterielle Mitteldruck wurde durch elektrische Integration bestimmt. Der arterielle Mitteldruck ist durch eine Drucklinie charakterisiert, die

die Blutdruckkurve so schneidet, daß die Flächenintegrale oberhalb und unterhalb dieser Linie gleich groß sind (29).

Die Herzfrequenz wurde aus den phasisch aufgezeichneten Blutdruckkurven abgelesen.

Der periphere Gefäßwiderstand wurde berechnet nach der Formel:

$$PW = \frac{\text{arterieller Mitteldruck} \times 1332}{\text{Herzindex (ml/sec)}}$$

Bezugsgrößen

In der vorliegenden Arbeit wird, wie von den meisten anderen Autoren auch, die Körperoberfläche als Bezugsgröße für das HZV verwendet. Das Herzzeitvolumen wird als Herzindex (HZV/m^2), das Schlagvolumen als Schlagindex (SV/m^2) angegeben. Die Korrelation des HZV's zur Körperoberfläche ist nicht ideal, aber besser als zum Körpergewicht. Eine lineare Beziehung besteht zwischen dem HZV und der fettfreien Körpermasse, doch scheitert die Verwendung dieses Bezugssystems an der Schwierigkeit, diese Größe zu bestimmen (27).

IV. ERGEBNISSE

1. Erythrocyten-, Plasma- und Blutvolumen

Bei den 2 Patienten B. T. und K. E. (Nr. 1 und 4 der Tabelle 20) ist das Blutvolumen bezogen auf Körpergewicht und -oberfläche mit 61,0 ml/kg und 2578 ml/m² bzw. 60,4 ml/kg und 2183 ml/m² verkleinert. Dies ist bei dem Patienten B. T. (Nr. 1 der Tabelle 20) das Resultat einer Plasmavolumenabnahme (33,8 ml/kg und 1432 ml/m²) bei normalem Erythrocytenvolumen (27,1 ml/kg und 1146 ml/m²). Bei der Patientin K. E. (Nr. 4 der Tabelle 20) geht die Verminderung des Blutvolumens zu Lasten einer Erythrocytenvolumenverminderung (19,6 ml/kg und 708 ml/m²), das Plasmavolumen ist mit 40,8 ml/kg und 1475 ml/m² noch normal. Bei den übrigen beiden Patienten M. H. und M. J. (Nr. 2 und 3 der Tabelle 20) stimmen die Blutvolumina bei Bezug auf Körpergewicht und -oberfläche gut mit entsprechenden Werten der Normalkollektive überein (64,0 ml/kg und 2605 ml/m² bzw. 63,3 ml/kg und 2580 ml/m²). Erythrocyten- und Plasmavolumen bezogen auf Körpergewicht und -oberfläche sind bei diesen beiden Patienten ebenfalls im Normbereich. M. H. (Nr. 2 der Tabelle 20) hat die Resultate 23,4 ml/kg und 937 ml/m² für das Erythrocytenvolumen sowie 41,6 ml/kg und 1668 ml/m² für das Plasmavolumen. M. J. (Nr. 3 der Tabelle 20) hat ein Erythrocytenvolumen von 22,2 ml/kg und 905 ml/m² und ein Plasmavolumen von 41,1 ml/kg und 1675 ml/m².

Hinsichtlich der Hämatokritwerte liegt bei dem Patienten B. T. (Nr. 1 der Tabelle 20) eine Hämokonzentration vor. Der Faktor ist mit 0,908 normal, aber venöser und mittlerer Körperhämatokrit sind erhöht (48,9 % und 44,4 %). Die Patientin M. H. (Nr. 2 der Tabelle 20) hat einen erniedrigten Faktor (0,859), der venöse Hämatokrit (41,9 %) und der mittlere Körperhämatokrit (36,0 %) sind normal. Bei der Patientin M. J. (Nr. 3 der Tabelle 20) liegen der venöse Hämatokrit (39,0 %),

der mittlere Körperhämatokrit (35,1 %) und der Faktor (0,898) im Normbereich. Die Patientin K. E. (Nr. 4 der Tabelle 20) hat sowohl erniedrigten venösen Hämatokrit (35,7 %) als auch erniedrigten mittleren Körperhämatokrit (32,4 %). Der Faktor ist mit 0,908 normal.

Tabelle 20

Das Erythrocyten-, Plasma- und Blutvolumen bei 4 Patienten mit arterieller Hypertonie bei Cushing-Syndrom. Normale Vergleichswerte von 22 gesunden Männern und 11 gesunden Frauen

	Körper- gewicht (kg)	Körper- größe (cm)	Körper- oberfläche (m ²)	Erythrocytenvolumen		Plasmavolumen		Blutvolumen		Körper- Hämatokrit (%)	venöser Hämatokrit (%)	KörperHkt/ venöser Hkt			
				ml	ml/kg	ml/m ²	ml	ml/kg	ml/m ²						
1. B. T., ♂, 55 J.	83,0	172	1,96	2246	27,1	1146	2806	33,8	1432	5052	61,0	2578	44,4	48,9	0,908
2. M. H., ♀, 35 J.	70,6	164	1,76	1649	23,4	937	2936	41,6	1668	4585	64,0	2605	36,0	41,9	0,859
3. M. J., ♀, 36 J.	67,3	154	1,65	1493	22,2	905	2764	41,1	1675	4257	63,3	2580	35,1	39,0	0,898
4. K. E., ♀, 34 J.	57,2	159	1,58	1119	19,6	708	2332	40,8	1475	3451	60,4	2183	32,4	35,7	0,908
Männliches Normalkollektiv (Durchschnittsalter 37 Jahre ± 16, n = 22) +)															
Mittelwert	72,5	175	1,87	1986	27,5	1063	3137	43,5	1677	5133	71,0	2740	38,7	42,6	0,908
Standardabweichung	± 6,9	± 8	± 0,08	± 352	± 3,4	± 136	± 355	± 4,6	± 147	± 620	± 6,3	± 211	± 3,4	± 2,9	± 0,039
Weibliches Normalkollektiv (Durchschnittsalter 37 Jahre ± 15, n = 11) +)															
Mittelwert	61,6	164	1,66	1585	25,9	949	2694	44,0	1610	4279	69,9	2559	36,9	39,1	0,947
Standardabweichung	± 9,4	± 6	± 0,13	± 279	± 4,3	± 138	± 385	± 4,5	± 141	± 640	± 8,4	± 263	± 2,0	± 2,3	± 0,075

+) Die Vergleichswerte der männlichen und weiblichen Normalkollektive wurden entnommen einer Arbeit von OFFERMANN (19)

2. Hämodynamische Meßgrößen

Die 2 Patienten B. T. und K. E. (Nr. 1 und 4 der Tabelle 21) haben einen erniedrigten Herzindex ($2,65 \text{ l/min/m}^2$ bzw. $2,43 \text{ l/min/m}^2$). Bei dem Patienten B. T. (Nr. 1 der Tabelle 21) resultiert das aus einer niedrigen Herzfrequenz ($60/\text{min}$) bei normalem Schlagindex ($46,2 \text{ ml/m}^2$). Die Patientin K. E. (Nr. 4 der Tabelle 21) hat einen niedrigen Schlagindex ($36,8 \text{ ml/m}^2$) bei noch normaler Herzfrequenz ($66/\text{min}$). Die beiden Patientinnen M. H. und M. J. (Nr. 2 und 3 der Tabelle 21) haben normale Herzindices ($3,55 \text{ l/min/m}^2$ und $3,14 \text{ l/min/m}^2$). In beiden Fällen wird ein kleiner Schlagindex ($42,3 \text{ ml/m}^2$ und $35,6 \text{ ml/m}^2$) ausgeglichen durch eine beschleunigte Herzfrequenz ($84/\text{min}$ und $88/\text{min}$). Bei allen 4 Patienten ist der periphere Gefäßwiderstand im Vergleich zu den Normalkollektiven deutlich erhöht. Besonders ausgeprägt ist diese Erhöhung bei den Patienten mit kleinem Herzindex (Nr. 1 und 4 der Tabelle 21), hier beträgt der periphere Gefäßwiderstand $3440 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^2$ und $3488 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^2$. Bei den Patienten M. H. und M. J. (Nr. 2 und 3 der Tabelle 21) ist diese Erhöhung mittelgradig $2433 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^2$ und $3133 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^2$.

Tabelle 21

Hämodynamische Meßwerte bei 4 Patienten mit arterieller Hypertonie bei Cushing-Syndrom: Normale Vergleichswerte von 11 gesunden Männern und 13 gesunden Frauen

	Körper- gewicht (kg)	Körper- größe (cm)	Körper- oberfläche (m ²)	Herz- frequenz (1/min)	Herzindex (l/min/m ²)	Schla- denindex (ml/m ²)	Arterieller Druck		Peripherer Widerstand (dyn · sec · cm ⁻⁵ · m ⁻²)
							diast. (mmHg)	Mitteldruck (mmHg)	
1. B.T. ♂, 55 J.	83,0	172	1,96	60	2,65	46,2	160,6	85,5	113,6
2. M.H. ♀, 35 J.	73,0	164	1,80	34	1,55	42	140,0	82,8	108,0
3. M.H. ♀, 34 J.	67,3	154	1,65	86	1,14	35	145,7	88,5	122,7
4. K.E. ♀, 34 J.	56,0	159	1,57	66	2,43	36,8	151,0	78,1	106,2
Männliches Normalkollektiv (Durchschnittsalter 44,6 SD ± 2,8 Jahre, n = 11) ⁺									
Mittelwert	75,5	178	1,93	67	3,25	48,5	125,0	76,1	92,5
Standardabweichung	±10,3	±5,5	±0,143	±8,8	±0,23	±6,9	±10,7	±6,4	±26,6
Weibliches Normalkollektiv (Durchschnittsalter 36,9 SD ± 12,7 Jahre, n = 13) [✱]									
Mittelwert	63,8	162	1,71	74,1	2,40	46,5	123,6	70,4	90,8
Standardabweichung	±7,3	±5,7	±0,102	±12,2	±0,306	±7,35	±6,5	±4,7	±20,7

⁺) Die Vergleichswerte des männlichen Normalkollektivs wurden entnommen einer Arbeit von LUND-JOHANSEN (20).

[✱]) Die Vergleichswerte des weiblichen Normalkollektivs wurden entnommen einer Arbeit von SCHRÖDER (21).

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1. Kreislaufmechanische Befunde bei der arteriellen Hypertonie des Cushing-Syndroms

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß bei Patienten mit Cushing-Hochdruck das Blutvolumen normal bis erniedrigt ist. Eine Hypervolämie konnte in keinem der Fälle beobachtet werden. Das Plasmavolumen ist gleichfalls normal oder nur leicht unterhalb der Normgrenze. Bei 3 Patienten ist das Erythrocytenvolumen normal, 1 Patient ist anämisch. Das bei Cushing-Syndrom häufig genannte Symptom Polyglobulie war bei den untersuchten Patienten nicht festzustellen. Bei 1 Patienten (Nr. 1 der Tabelle 20) waren die Hämatokritwerte zwar erhöht, offensichtlich lag aber bei erniedrigtem Plasmavolumen und normalem Erythrocytenvolumen eine Hämokonzentration vor. Auffällig ist, daß bei der anämischen Patientin (Nr. 4 der Tabelle 20) das Plasmavolumen nicht kompensatorisch erhöht war, es lag an der unteren Normgrenze. Der Faktor ist bei einem Cushing-Patienten erniedrigt, bei 3 Patienten normal. Der Faktor, der Quotient aus venösem und mittlerem Körperhämatokrit, ist dann erniedrigt, wenn in der Peripherie eine erhebliche Vasokonstriktion besteht, durch welche die periphere Gefäßstrecke mit dem kritischen Durchmesser unter $400\ \mu$ deutlich verlängert ist. Wird bei einem Gefäß der Durchmesser kleiner als $400\ \mu$, so bewirkt die Aufteilung des Blutes in korpuskulären Axialstrom und Plasmarandströmung eine Abnahme des Hämatokrits, also eine Zunahme des Blutplasmaanteils in diesem Gefäßabschnitt (30). Der Faktor, der die Abweichung des mittleren Körperhämatokrits vom venösen Hämatokrit angibt, kann auch größer als 1 sein, wenn in einem Organismus erythrocytenspeichernde Organe wie z. B. die Milz extrem vergrößert sind. In diesen Fällen steigert der stark erhöhte Gewebshämatokrit den mittleren Körperhämatokrit (19). Aus den hier mitgeteilten Hämatokritwerten und den daraus resultierenden Faktoren lassen sich keine zusätzlichen Informationen über die peripheren

Strömungsverhältnisse beim Cushing-Syndrom gewinnen.

Alle 4 Patienten mit Cushing-Syndrom haben einen gegenüber Normalkollektiven deutlich erhöhten peripheren Strömungswiderstand. Der Herzindex ist bei 2 Patienten (Nr. 2 und 3 der Tabelle 21) normal und bei 2 Patienten (Nr. 1 und 4 der Tabelle 21) erniedrigt. Weder klinisch noch röntgenologisch bestand bei den beiden Patienten mit verkleinertem Herzindex Anhalt für eine latente oder manifeste Herzinsuffizienz. 3 Patienten haben einen verkleinerten Schlagindex (Nr. 2, 3, 4 der Tabelle 21), bei 1 Patienten (Nr. 1 der Tabelle 21) ist er normal. Die Herzfrequenz ist bei 2 Patienten (Nr. 2 und 3 der Tabelle 21) erhöht, und je einmal erniedrigt (Nr. 1 der Tabelle 21) und normal (Nr. 4 der Tabelle 21).

Aufgrund dieser Resultate ist es auch in Anbetracht der geringen Fallzahl sehr wahrscheinlich, daß die Hypertonie beim Cushing-Syndrom ein Widerstandshochdruck bei normalem bis erniedrigtem Herzzeitvolumen und Blutvolumen ist. Über Untersuchungen dieser hämodynamischen Parameter bei Patienten mit Cushing-Syndrom ist bis jetzt noch nicht berichtet worden. Direkte Vergleichsmöglichkeiten für die hier veröffentlichten Befunde sind deshalb nicht gegeben. Von anderen sekundären Hochdruckformen und der essentiellen Hypertonie existieren aber Messungen dieser Kreislaufgrößen.

2. Kreislaufmechanische Befunde bei anderen arteriellen Hochdruckformen

Bei der essentiellen Hypertonie ist das Blutvolumen in allen Stadien der Erkrankung statistisch signifikant verkleinert, ausschließlich auf Kosten einer Plasmavolumenabnahme bei normalem Erythrocytenvolumen (19, 25, 31, 32, 33, 34, 35). Es besteht eine Hämokonzentration mit erhöh-

tem venösen und Körperhämatokrit, der Faktor ist erniedrigt. Es wird vermutet, daß die Verminderung des Plasmavolumens aus einer verstärkten Konstriktion der Kapazitätsgefäße mit Verschiebung von Körperflüssigkeit von intra- nach extravasal resultiert (13, 19, 31). Im Anfangsstadium der essentiellen Hypertonie findet man ein erhöhtes Herzzeitvolumen bei normalem bis erniedrigtem peripheren Gefäßwiderstand. Mit Fortschreiten der Hypertonie und Zunahme des Schweregrades sinkt das Herzzeitvolumen in den Normbereich ab, der periphere Widerstand wird erhöht gefunden (13, 28, 32). Basierend auf diesen Befunden diskutieren DISSMANN und Mitarb. (13, 28) bei der essentiellen Hypertonie folgende Veränderungen an drei Stellen des Kreislaufes: Vermehrte Konstriktion der Kapazitätsgefäße, erhöhte Kontraktionsbereitschaft der arteriellen Widerstandsgefäße und Steigerung der Herztätigkeit. Es wird für möglich gehalten, daß diese Veränderungen durch gleichzeitige Stimulation der α - und β -Rezeptoren ausgelöst werden.

Patienten mit renovaskulärem Hochdruck weisen ein deutlich erniedrigtes Blutvolumen auf (11, 13, 19, 31, 34, 35). Dieser Befund kommt durch eine Abnahme des Plasmavolumens zustande. Nur bei Nierenparenchymerkrankungen mit Proteinurie und eingeschränkter Exkretionsleistung der Nieren wurde bei erhöhtem Plasma- und Blutvolumen das Erythrocytenvolumen erniedrigt gemessen (36). Der Faktor ist gegenüber dem Normalwert verkleinert (19, 31). Das Herzzeitvolumen ist bei renovaskulären Hypertonikern ebenso wie der periphere Widerstand im Vergleich zu Normalpersonen signifikant erhöht (28, 35).

Bei Patienten mit Phäochromocytom wurde das Blutvolumen erniedrigt bestimmt (9), wobei aus noch ungeklärten Gründen eine Erythrocytenabnahme im Vordergrund stand, der Faktor war verkleinert. TARAZI (34) ermittelte das Plasmavolumen mit J^{131} bei 11 Patienten und fand es deutlich erniedrigt, das Erythrocytenvolumen, welches unter Zuhilfenah-

me des venösen Hämatokrits berechnet wurde, war dabei nicht auffällig verändert. In den bisher hämodynamisch untersuchten Fällen von Phäochromocytom war der periphere Widerstand stark erhöht (10, 37). Das Herzzeitvolumen wurde teils erhöht, teils normal gefunden, was dadurch erklärt werden könnte, daß abhängig davon, welches Katecholamin bevorzugt sezerniert wird, α - oder β -Rezeptoren verstärkt stimuliert werden.

Unterschiedliche Ergebnisse haben die Blutvolumenbestimmungen bei Patienten mit primärem Aldosteronismus (=Conn-Syndrom). SLATON und BIGLIERI (11, 12) berichten bei insgesamt 12 Patienten über eine signifikante Erhöhung des Plasmavolumens; bei normalem Erythrocytenvolumen. Das Blutvolumen war dadurch erhöht. TARAZI (34) fand dagegen bei 8 Patienten ein normales Plasmavolumen, MARSEN (38) stellte bei 1 Patienten ein verkleinertes Blutvolumen infolge Plasma- und Erythrocytenvolumenabnahme fest. Von mehreren Autoren wurde der periphere Widerstand stark erhöht gemessen. FROHLICH (10) und MARSEN (38) bestimmten einen normalen Herzindex.

Die kardiovaskulären Hochdruckformen wie sie auftreten bei Aortenisthmusstenose, arteriovenösen Fisteln und Aorteninsuffizienz nehmen mit ihren kreislaufmechanischen Ursachen eine Sonderstellung ein. Sie sollen ebenso wie die Hypertonie bei Hyperthyreose hier nicht erörtert werden.

3. Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus, des Aldosterons und der Katecholamine für die Genese der arteriellen Hypertonie beim Cushing-Syndrom

Wegen der hohen Hypertoniequote von etwa 85 % beim Cushing-Syndrom ist es naheliegend zu prüfen, welche Rolle das Cortisol in der Pathogenese dieser Hochdruckform spielen könnte. Gleichzeitig ergibt sich die

Frage, ob es möglich ist, daß der Blutdruckerhöhung beim Cushing-Syndrom und anderen Hypertonieformen gleichartige pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen.

Die Ätiologie der essentiellen Hypertonie ist zur Zeit noch ungeklärt. Bei der renovaskulären Hypertonie wird der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus als ursächlicher Faktor angenommen. In diesem Regelsystem führt schlechte Nierendurchblutung zu intrarenalem Blutdruckabfall und negativer Natrium-Bilanz. Die Niere sezerniert als Reaktion darauf Renin, welches als Enzym wirkend den Plasma-eiweißkörper Angiotensinogen zu hoch vasoaktivem Angiotensin I und Angiotensin II aktiviert. In noch nicht gefäßwirksamen Dosen ist Angiotensin schon fähig, die Aldosteronbildung in der Nebennierenrinde zu stimulieren, es kommt zu einem sekundären Aldosteronismus. Angiotensin bewirkt also direkt durch Vasokonstriktion einen Blutdruckanstieg und indirekt über Aldosteron Natrium- und Wasserretention. Das führt zu einer besseren Nierendurchblutung bei allgemeiner arterieller Hypertension (39, 40, 41). Neuerdings wird auch diskutiert, daß ein renovaskulärer Hochdruck entsteht, weil minderdurchblutete Nieren nicht mehr in der Lage sind, ausreichend noch unbekannte depressorisch wirksame Substanzen zu produzieren. Diese Stoffe sollen durch Hemmung eines nicht näher definierten extrarenalen Pressormechanismus wirken (40). Der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus kann nur bei der renovaskulären Hypertonie von Bedeutung sein, denn bei Phäochromocytom, Cushing-Syndrom und Conn-Syndrom ist das Plasmarenin nicht erhöht, bei der essentiellen Hypertonie nur, wenn es sich um malignen Hochdruck handelt. In diesen Fällen liegt wohl eine sekundäre hochdruckbedingte Nierenschädigung vor (39, 40). Weder bei essentieller noch bei renovaskulärer Hypertonie werden die Plasmacortisolkonzentration oder die Ausscheidung des Cortisols bzw. seiner Metaboliten im Urin erhöht

gefunden (42, 43, 44).

Beim Phäochromocytom besteht eine erhöhte Katecholaminausschüttung aus den Zellen des chromaffinen Gewebes. Der Hochdruck erklärt sich aus den pharmakologischen Wirkungen der Katecholamine auf α - und β -Rezeptoren des sympathischen Nervengewebes (14, 15, 23, 45, 46). Patienten mit Phäochromocytom haben einen normalen Glucocorticoidhaushalt, die 17 OHCS-Urinausscheidung ist im Normbereich (47, 48). Noradrenalininfusionen führen bei Normalpersonen regelmäßig zu Blutdruckanstieg, der Cortisolplasmaspiegel verändert sich dadurch nicht (48). Andererseits wurden beim Cushing-Syndrom ganz normale Katecholamin- und Vanillinmandelsäureausscheidungen im Urin gemessen (47, 49, 50). Auch bei der essentiellen Hypertonie lassen sich die lange vermuteten Störungen des Katecholaminhaushaltes tatsächlich nicht nachweisen. Bei essentiellen und renovaskulären Hypertonikern entspricht die Ausscheidung der Katecholamine und ihrer Abbauprodukte stets den Normwerten (39, 45, 51, 52). Beim Conn-Syndrom wurde die Konzentration der Katecholamine im Venenplasma leicht erhöht, die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Urin aber normal gefunden (38).

Das Conn-Syndrom ist definiert als primärer Aldosteronismus infolge Überproduktion dieses Mineralcorticoids in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde. Die Urinausscheidung der 17-Ketosteroide und der 17 OHCS ist normal (53). Noch völlig ungeklärt ist, auf welche Weise Aldosteron bei dieser Krankheit Hochdruck erzeugt. Patienten mit Conn-Syndrom haben bei normalem Herzindex einen stark erhöhten peripheren Gefäßwiderstand (10, 38). Hypervolämie durch gesteigerte Natrium- und Wasserretention als Hochdruckursache ist sehr zweifelhaft, weil das Plasmavolumen teils erhöht, teils aber auch signifikant erniedrigt gefunden wurde (11, 12, 34). Bei der Hypertonie des Cush-

ing-Syndroms kann das Aldosteron keine entscheidende Bedeutung haben. Die Aldosteronsekretion und -exkretion ist bei Cushing-Patienten normal oder sogar leicht erniedrigt (54, 55).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß beim Cushing-Syndrom keiner der Mechanismen wirksam ist, die man für die Entstehung der anderen sekundären Hypertonieformen verantwortlich macht. Eine Erhöhung der Katecholaminkonzentration im Plasma liegt nicht vor, die Aldosteronsekretion ist normal und die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus ist nicht gesteigert. Damit wird die Annahme wahrscheinlicher, daß ein Kausalzusammenhang zwischen Hypercortisolismus und arterieller Hypertonie beim Cushing-Syndrom besteht.

4. Mögliche blutdrucksteigernde Wirkungen des Cortisols

Geht man von der Hypothese aus, daß beim Cushing-Syndrom der Bluthochdruck durch den Hypercortisolismus hervorgerufen wird, dann stellt sich die Frage, durch welche Mechanismen das Cortisol eine arterielle Hypertonie erzeugen könnte. Nach den Strömungsgesetzen ist der Blutdruck eine Funktion von Herzzeitvolumen und peripherem Gefäßwiderstand (29). Unter Berücksichtigung der spezifischen pharmakologischen Wirkungen des Cortisols ergeben sich somit für dieses Hormon zwei Möglichkeiten, den Blutdruck zu erhöhen. Durch seine Mineralocorticoidwirkung könnte das Cortisol den Elektrolyt- und Wasserhaushalt so verändern, daß daraus eine Blutvolumenzunahme resultiert. Über den Starling-Mechanismus wäre dann eine Erhöhung des Herzzeitvolumens denkbar. Durch Änderung des extra-intracellulären Kationengradienten wäre auch die Beeinflussung der Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen möglich. Ferner käme noch eine direkte oder indirekte Wirkung des Cortisols auf Gefäß- und Herzmuskulatur in Frage.

a) Wirkungen des Cortisols auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt

Die Hauptwirkung der Mineralocorticoide besteht in Natrium- und Wasserretention sowie Kaliumelimination (14, 16). Obwohl die Mineralocorticoidwirkung beim Cortisol nur relativ schwach ausgeprägt ist, sieht man beim Cushing-Syndrom gelegentlich nicht unerhebliche Abweichungen der Serumelektrolyte von der Norm. Bei bis zu 28 % der Fälle findet man hypokaliämische Alkalose ohne gleichzeitigen Aldosteronismus (54), Hyponatriämie wird nur bei 5 % der Patienten registriert (15). Selbst stärkere Elektrolytveränderungen müssen nicht zwingend auch Veränderungen des Plasmavolumens nach sich ziehen. Für den primären Aldosteronismus jedenfalls kann bis jetzt eine Vergrößerung des Plasmavolumens nicht eindeutig nachgewiesen werden (11, 12, 34, 38).

SWINGLE und MARKS (56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63) berichten über Tierversuche an adrenaletomierten Hunden. Diese Tiere wurden durch elektrische Stromstöße, Metrazolinjektionen oder intestinale Manipulationen in einen Schockzustand versetzt. Dabei kam es zu Abfall von Blutdruck und Plasmavolumen bei erhöhter Serumkaliumkonzentration und Hyponatriämie. Unter Behandlung mit dem Glucocorticoid Prednisolon stiegen Blutdruck und Plasmavolumen wieder an und auch die Serumelektrolyte normalisierten sich. Eine Therapie mit Mineralocorticoiden (Aldosteron, Dexoxycorticosteron) korrigierte zwar den Mineralhaushalt, ein Anstieg von Blutdruck und Plasmavolumen ließ sich jedoch nicht erreichen. Die Autoren schreiben den Glucocorticoiden außer der Mineralocorticoidwirkung die Fähigkeit zu, durch Beeinflussung des aktiven Natrium- und Wassertransportes durch die Zellmembranen Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen von extra- nach intravasal zu veranlassen (56, 57, 58, 59).

Möglicherweise beeinflussen die Glucocorticoide das Plasmavolumen

und den Blutdruck, ohne daß ihre Wirkung auf den Elektrolythaushalt dabei eine entscheidende Rolle spielt. Nach Untersuchungen von KNOWLTON (64, 65) scheint die durch Cortisol hervorgerufene Natriumretention für die Pathogenese des Cushing-Hochdruckes wenig bedeutsam zu sein. KNOWLTON beobachtete, daß sich ein experimenteller Glucocorticoidhochdruck im Gegensatz zum experimentellen Mineralocorticoidhochdruck auch ohne Natriumzugabe entwickelte. Er erzeugte an gesunden und adrenaletomierten Ratten mit Cortison einen Hochdruck, ohne daß Elektrolytverschiebungen im Skelettmuskel auftraten und unabhängig von exogener Natriumzufuhr. Nach Desoxycorticosteron entstand ein Hochdruck nur bei Zufütterung von Natrium, dabei kam es in der Muskulatur zum Anstieg des Natriums und Abfall des Kaliums.

FELT und Mitarb. (66) bestimmten bei gesunden Kaninchen nach zweiwöchiger Behandlung mit Cortison vergrößerte Plasma- und Extracellulärvolumina. Beim Menschen ließen sich jedoch ähnliche Veränderungen nach Glucocorticoidtherapie nicht nachweisen. WALSER (67) und LIECHTY (68) fanden bei Normalpersonen nach Behandlung mit verschiedenen Glucocorticoiden bzw. ACTH keine signifikante Erhöhung des Plasma- und Blutvolumens.

Diese Ergebnisse stimmen gut überein mit den hier veröffentlichten Plasma- und Blutvolumina von Patienten mit Cushing-Syndrom. Keiner der untersuchten Patienten hat ein vergrößertes Plasma- oder Blutvolumen, ebensowenig ist der Herzindex erhöht. Somit ist ein vergrößertes intravasales Volumen als Ursache des Cushing-Hochdruckes sehr unwahrscheinlich.

KNOWLTON (64, 65) weist in seinen Arbeiten besonders darauf hin, daß bei den Ratten mit experimentellem Cortisonhochdruck keine Elektrolytverschiebungen im Skelettmuskel auftreten. Damit ist aber noch nicht

gesagt, daß auch intra- und extrazellulär keine Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen vorliegen. SWINGLE (56, 57, 58, 59) hat aufgrund seiner Untersuchungsergebnisse den Verdacht geäußert, Cortisol könne den aktiven Natrium- und Wassertransport durch die Zellmembran beeinflussen. Es wäre denkbar, daß Cortisol die Permeabilität der Zellmembran so verändert, daß sie für Natriumionen leichter passierbar wird. Das könnte zu einer intrazellulären Natriumanhäufung mit erhöhter Reaktionsbereitschaft der Zelle führen. An den Arteriolen würde ein solcher Vorgang gesteigerte Reagibilität bedeuten, denn das Natriumkonzentrationsgefälle zwischen Außen- und Innenseite der Zellwand glatter Gefäßmuskulzellen ist entscheidend für den Gefäßtonus.

Bei essentiellen und renovaskulären Hypertonikern ließ sich eine Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration finden (69). Der gleiche Befund wurde erhoben bei durch Desoxycorticosteronbehandlung erzeugtem Bluthochdruck (70, 71). TOBIAN (72) stellte fest, daß der Natriumgehalt des Arteriolen Gewebes von Ratten mit renovaskulärem Hochdruck um 16 % signifikant erhöht ist. Er konnte zeigen, daß der Flüssigkeitsgehalt des Arteriolen Gewebes um 10 % gesteigert ist und eine Verquellung der Arteriolen vorliegt. Schon eine Einengung des Gefäßlumens um nur 10 % würde aus rein mechanischen Gründen eine Erhöhung des Strömungswiderstandes um 40 % hervorrufen (73).

Bei den hier angedeuteten pathogenetischen Mechanismen handelt es sich um reine Hypothesen. Diese Überlegungen basieren auf Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Ob das Cortisol durch seine Mineralocorticoidwirkungen solche Veränderungen tatsächlich hervorrufen kann und deshalb als Ursache für den Cushing-Hochdruck in Frage kommt, ist zur Zeit noch keineswegs geklärt.

b) Direkte und indirekte Wirkungen des Cortisols auf
Gefäß- und Herzmuskulatur

Da hämodynamisch eine Blutdrucksteigerung durch eine Zunahme des Herzzeitvolumens, eine Erhöhung des peripheren Strömungswiderstandes oder eine Kombination beider Vorgänge zustande kommen kann, soll untersucht werden, inwieweit das Cortisol direkte oder indirekte Wirkungen am Gefäß- oder Herzmuskel hat.

Die Möglichkeit, daß die Vasomotorik der Arteriolen, also der Tonus peripherer Gefäße, durch Cortisol beeinflusst wird, diskutierten erstmals FRITZ und LEVINE (74). Bei mikroskopischer Untersuchung des Mesoappendix adrenaletomierter Ratten fanden sie, daß die Arteriolen vorher ineffektive Noradrenalinosen nach Cortisolzufuhr plötzlich mit Vasokonstriktion beantworten.

RAMEY und Mitarb. (75, 76) erzielten mit Infusionen oder wiederholten Injektionen von Noradrenalin bei gesunden Hunden 2-5fach stärkere Blutdruckanstiege als bei adrenaletomierten Tieren. Doppelt so schnell sank bei den operierten Hunden der Blutdruck wieder auf den Ausgangswert ab, durch Gaben von Nebennierenrindenextrakten konnte ein erneuter Blutdruckanstieg erreicht werden; die alleinige Applikation des Mineralocorticoids Desoxycorticosteron hatte diesen Effekt nicht. Zusammenfassend vertritt dieser Arbeitskreis die Ansicht, daß die Glucocorticoide im Gegensatz zu den Mineralocorticoiden einen stimulierenden Einfluß auf die Wirkungen der Katecholamine am Gefäßmuskel haben, daß diese beiden Hormongruppen eine funktionelle physiologische Einheit darstellen. Die Autoren glauben, daß die Glucocorticoide notwendig sind, damit der Organismus auf die Katecholamine reagieren kann.

Diese Ergebnisse wurden durch mehrere tierexperimentelle Untersu-

chungen bestätigt (77, 78, 79, 80). ZWEIFACH und Mitarb. (77) registrierten bei Ratten nach Adrenalektomie eine verminderte Arteriolenansprechbarkeit gegenüber Adrenalin. Während die Arteriolen praeoperativ schon auf Verdünnungen 1:4 Mill. reagierten, waren postoperativ Verdünnungen von 1:1 Mill. nötig. FOWLER und Arbeitskreis (80) sahen nach Hydrocortison am Kaninchenaortenstreifen eine Steigerung der Noradrenalinwirkung. Die Kontraktion war um 74,2 % stärker.

In Übereinstimmung dazu stehen auch Untersuchungsbefunde beim Menschen (81, 82). KURLAND und FREEDBERG (81) behandelten 3 Patienten wegen ihrer Grundkrankheiten (Rheumatoide Arthritis, Erythema nodosum, multiple Sklerose) mit täglich 150-200 mg Cortison bzw. 90-180 mg ACTH. Unter dieser Therapie hatten intravenöse Dauertropfinfusionen mit Noradrenalin einen deutlich verstärkten Pressoreffekt. Die systolischen Blutdruckwerte lagen 20-30 mmHg, die diastolischen 10-15 mmHg höher als unter gleichen Versuchsbedingungen vor der Behandlung. 36 Stunden nach Absetzen von Cortison bzw. ACTH war der Blutdruckeffekt von Noradrenalin wieder normal. REIS (82) führte den Nachweis der potenzierenden Wirkung von Glucocorticoiden auf Noradrenalin durch die Beobachtung menschlicher bulbärer Konjunktivalgefäße. Er fand, daß nach lokaler Applikation von Prednison 10,2 mal geringere Noradrenalin Dosen für den gleichen Vasokonstriktionseffekt wie vor der Behandlung ausreichten. Bei Cortisol war dieser Faktor 2,8 und bei Cortison 3,3.

Demgegenüber stehen einige Arbeiten, die eine fördernde Wirkung der Glucocorticoide auf die durch Katecholamine bestimmten biologischen Reaktionen verneinen (83, 84, 85, 86, 87). SAMBHI und Mitarb. (83) gaben 10 Versuchspersonen Noradrenalin vor und nach einmaliger Verabfolgung verschiedener Glucocorticoide. Signifikante Unterschiede in der Blutdruckreaktion konnten sie nicht feststellen. GILLER (84) un-

tersuchte Katzen mit erhöhtem, erniedrigtem und normalem Cortisolplasmaspiegel und fand bei allen drei Tiergruppen die gleiche Wirkungsschwelle für Adrenalin. SMALL (85) maß an Starling-Herzlungenpräparaten nach einmaliger Cortisogabe die Wirkung von Noradrenalin auf den Blutdruck und das Herzzeitvolumen. Dabei verhielten sich die Präparate normaler Hunde und adrenaletomierter Tiere gleichsinnig. Auch REIDENBERG (86) und MARGOLIUS (87) konnten bei normalen und adrenaletomierten Hunden keine deutliche Differenz in der Reaktion auf intravenöse Noradrenalingaben feststellen.

Anhand der hier zitierten teils widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse läßt sich nicht mit Sicherheit die Frage klären, ob in vivo die Wirkungen der Katecholamine durch Glucocorticoide stimuliert werden oder nicht. Von besonderem Interesse ist deshalb, ob ein solcher Einfluß des Cortisols auf die Katecholamine überhaupt möglich ist und wie gegebenenfalls dieser Mechanismus aussehen könnte.

Zu einem möglichen Wirkungsmechanismus äußerten sich als erste BESSE und BASS (88). Sie beschrieben bei adrenaletomierten Hunden die Steigerung der Katecholaminwirkung (Blutdruckanstieg) durch Cortisol auch nach Vorbehandlung mit Reserpin und Kokain. Es wurde daraus geschlossen, daß der Effekt der Glucocorticoide unabhängig ist vom Katecholaminvorrat im Muskelgewebe. Die Autoren konnten zeigen, daß die potenzierende Wirkung von Cortisol auf die Katecholamine beschränkt und bei anderen adrenergen Substanzen (Ausnahme Synephrin) nicht nachweisbar ist. Sie wiesen nach, daß sich die Wirkung von Cortisol sowohl auf die α - als auch auf die β Rezeptoreffekte der Katecholamine erstreckt. Es wurde den Glucocorticoiden als Eigenschaft die Erhöhung der Affinität zwischen adrenergem Rezeptor und Katecholaminen zugeschrieben, etwa im Sinne einer verlängerten Haftung.

Eine verstärkte Blutdruckwirkung von Adrenalin nach Vorbehandlung mit Cortisol beruht nicht auf einer Blockierung der β -Rezeptoren. KADOWITZ und YARD (89) konnten durch Gaben des β -Rezeptoren-blockers Propanolol die durch Cortisol schon gesteigerte Adrenalinwirkung noch weiter erhöhen.

Ein wichtiger Beitrag zur Klärung der Wechselbeziehung zwischen Glucocorticoiden und Katecholaminen stammt von KALSNER (90). In Versuchen mit Rattenaortenstreifen stellte er fest, daß die potenzierende Wirkung von Cortisol alle sympathomimetischen Amine betrifft, die den Katechol-Kern besitzen. KALSNER konnte nachweisen, daß Cortisol über eine Hemmung der Katecholaminmetabolisierung wirkt. Cortisol und die bekannten COMT-Inhibitoren U-0521 und Tropolone verstärkten mit gleicher Intensität die Katecholaminwirkung am Aortenstreifen. Cortisol und die bekannten COMT-Inhibitoren zusammen hatten keinen größeren Effekt als jede Substanz für sich alleine. Dagegen konnte die Wirkung von Cortisol bzw. bekannten COMT-Inhibitoren auf die Katecholamine noch gesteigert werden durch Gaben von Iproniazid, ein Hemmstoff der MAO. Diese Resultate zeigen deutlich, daß Cortisol von den beiden Abbaumechanismen der Katecholamine nur den bedeutenderen über COMT beeinträchtigt, während die Wirkung der MAO unbeeinflusst bleibt. Die Cortisolwirkung auf die Katecholamine konnte nicht durch die Vorbehandlung mit Reserpin oder Kokain gestört werden. Im Gegenteil, während Iproniazid und Kokain die Katecholaminwirkung auf das 1,9fache erhöhte und diese Steigerungsrate für Cortisol allein 2,5 betrug, kam es bei allen drei Substanzen zusammen zu einer Zunahme der Katecholaminwirkung auf das 7,3fache. Daraus geht hervor, daß Cortisol bis auf die COMT-Inhibierung andere indirekte sympathomimetische Wirkungsmöglichkeiten nicht berührt. Der Abbau der Katecholamine durch MAO sowie die Speicherung und Membrandurchlässigkeit für Katecholamine sind nicht beeinflusst.

Zu der Frage, ob Glucocorticoide eventuell auch auf die Katecholaminsynthese einwirken, nimmt KALSNER nicht Stellung. Dazu äußerten sich in nahezu gleichem Sinne WURTMANN und AXELROD (91, 92) sowie HARRISON (50). WURTMANN und AXELROD beobachteten bei hypophysectomierten Ratten eine herabgesetzte Aktivität der Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase des Enzyms, das durch Steuerung der Methylierung die Synthese von Adrenalin aus Noradrenalin bewirkt. ACTH bzw. Dexamethason normalisierten die Enzymaktivität wieder. Diese Ergebnisse werden von HARRISON bestätigt. Darüber hinaus berichtet HARRISON, daß nach Cortisolbehandlung die Versuchspersonen mehr Adrenalin als Noradrenalin ausscheiden. Der Autor glaubt, daß unter Cortisol vermehrt Adrenalin aus Noradrenalin synthetisiert wird.

KALSNER (90) verwendete bei seinen Versuchen Cortisolkonzentrationen von maximal $1000 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Das liegt weit über dem, was bei gesunden Menschen als normaler Cortisolplasmaspiegel angetroffen wird, nämlich $12,0 \pm 7,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (23). Bei den von uns untersuchten Patienten mit Cushing-Syndrom war der höchste gemessene Wert $34,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei aufgehobenem zirkadianen Rhythmus. Leider sind am Menschen keine Untersuchungen über die Verteilung der Glucocorticoide in den verschiedenen Geweben bekannt. HENKIN (93) berichtet, daß bei Katzen im Nervengewebe die Konzentration von Cortisol 30-800 mal so groß ist wie im Plasma. Setzt man voraus, daß beim Menschen annähernd ähnliche Verhältnisse herrschen, so kommen Glucocorticoide im menschlichen Nervengewebe in ausreichenden Mengen vor, um die von KALSNER beschriebenen Reaktionen auszulösen.

Bei allen 4 untersuchten Patienten mit Cushing-Syndrom findet sich eine deutliche Erhöhung des peripheren Strömungswiderstandes. Dieser Befund könnte ein Hinweis dafür sein, daß Cortisol den peripheren Gefäßtonus anhebt, was sich gut in KALSNERS (90) Vorstellungen einord-

nen ließe. Es wäre denkbar, daß ein erhöhter Cortisolplasmaspiegel den Abbau der Katecholamine derart hemmt, daß deren Wirksamkeit gesteigert ist. An den Arteriolen würde das zu Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg führen.

Über die Wirkung der Glucocorticoide am Herzmuskel gibt es bisher nur wenige Untersuchungen. HOFFMANN (94) sah an Frosch- und Meer-schweinchenherzen eine positiv inotrope Wirkung nach Cortison. HOFFMANN und EMMRICH (95) untersuchten 15 Patienten nach 5-tägiger Behandlung mit hohen Dosen Cortison bzw. Prednison. Sie registrierten eine ausgeprägte positive Inotropie mit Verlängerung der Austreibungszeit und verkürzter Anspannungszeit. Das Schlagvolumen war erhöht, die Herzfrequenz erniedrigt, so daß nur eine unwesentliche Änderung des Herzzeitvolumens resultierte. Diese Effekte waren dosisabhängig, bei Mengen unter 200 mg Cortison/d und 40 mg Prednison/d traten die geschilderten Wirkungen nicht auf. Nach 5-tägiger Therapie wurde von diesen Autoren der periphere Gefäßwiderstand nicht erhöht gefunden. Von KÜGELGEN (96) sah bei Normalpersonen nach einer Einzeldosis von 25 mg Prednisolon i. v. einen leichten Blutdruckanstieg. Über einen Zeitraum von 8 Stunden war der periphere Widerstand erhöht. Das Herzzeitvolumen nahm innerhalb der ersten 15 Minuten nach der Injektion ab, stieg dann aber wieder auf Ausgangswerte und sogar leicht darüber hinaus an.

Aus den Resultaten der hier genannten Autoren lassen sich regelhafte Veränderungen der Hämodynamik des Herzens durch Glucocorticoide nicht ableiten. Auch die mitgeteilten hämodynamischen Parameter von Patienten mit Cushing-Syndrom lassen gesetzmäßige Einflüsse des Cortisols auf den Herzmuskel nicht erkennen. Der Herzindex ist normal oder leicht erniedrigt, der Schlagindex ist bei 3 Patienten verkleinert, bei 1 Patienten normal. Die Herzfrequenz ist zweimal erhöht, je einmal

normal und erniedrigt. Immerhin könnten die Glucocorticoide über eine Stärkung der Adrenalinwirkung (90) auch am Herzmuskel ihren Angriffspunkt haben. Ein solcher Wirkungsablauf läßt sich jedoch bis jetzt durch Ergebnisse von Kreislaufuntersuchungen nicht belegen.

Ein anderer Gesichtspunkt ergibt sich, wenn man von der Hypothese ausgeht, daß Cortisol eventuell den Kationengradienten an der Muskelzellmembran verändert und die Zelle dadurch in einem Zustand erhöhter Erregungsbereitschaft versetzt wird, LOWN (97) fand bei Cushing-Patienten eine signifikant verkürzte Überleitungszeit am Herzen, bei ADDISON-Patienten war die P-R-Dauer signifikant verlängert. Die Gabe von Cortison verkürzte bei Addison-Patienten diese vorher verlängerte P-R-Dauer. Nach operativer Behandlung mit Normalisierung der Plasmacortisolkonzentration bei Cushing-Patienten lag die P-R-Zeit im Normbereich. Diese Befunde wurden als Ausdruck dafür gewertet, daß auch am Herzen funktionelle Wechselbeziehungen zwischen den Nebennierenrindensteroiden und dem sympathischen Nervensystem bestehen. Neue Kenntnisse über die Kreislaufwirkungen der Glucocorticoide hat die hochdosierte Glucocorticoidtherapie beim Schock gebracht. SAMBHI (98) behandelte gesunde Versuchspersonen und Patienten mit akutem Schock mit Glucocorticoiden in hoher Dosierung. Er registrierte danach deutlichen Anstieg des Herzzeitvolumens und eine Abnahme des peripheren Widerstandes, da der arterielle Blutdruck sich nicht erhöhte. Der Venendruck blieb unbeeinflusst. Die Erhöhung des Herzzeitvolumens kam durch eine Steigerung des Schlagvolumens zustande. WILSON (99) gab 23 Patienten bei Schockzuständen verschiedener Genese das Äquivalent von 50 mg Hydrocortison pro Kilogramm Körpergewicht. Nach 30 Minuten wurde ein Anstieg des Herzzeitvolumens um durchschnittlich 23 % beobachtet und ein Abfall des peripheren Widerstandes von 14 %. Am deutlichsten waren diese Effekte bei Patienten mit ungünstigen Ausgangswerten. DIETZMAN (100) fand entsprechende Ergebnisse auch im Tier-

experiment, MOTSAY (101) behandelte 15 Fälle von septischem Schock und 31 Fälle von cardiogenem Schock hochdosiert mit Glucocorticoiden. Er beobachtete einen deutlichen Rückgang der Sterblichkeitsrate. In der ersten Gruppe überlebten 13, in der zweiten Gruppe 22 Patienten. Die Messungen von hämodynamischen und metabolischen Parametern wiesen auf eine Wiederherstellung der Gefäßreagibilität im Bereich der Mikrozirkulation und die Normalisierung des Kreislaufes und des Zellstoffwechsels durch die Glucocorticoidzufuhr hin. Das Herzzeitvolumen nahm zu, der periphere Widerstand wurde kleiner und die Azidose bildete sich zurück. Der Autor erklärt diese Resultate durch eine stabilisierende Wirkung der Glucocorticoide auf die Kapillarmembran.

Zur Zeit ist es noch nicht möglich abzuschätzen, in welchem Umfang Cortisol direkte oder indirekte Wirkungen auf Gefäß- und Herzmuskulatur hat. Die Ergebnisse von Tierexperimenten und in vitro-Versuchen lassen vermuten, daß Cortisol die Katecholaminwirkungen verstärkt. Dabei handelt es sich um eine Hypothese, und auch aufgrund der hier mitgeteilten Kreislaufgrößen läßt sich nicht entscheiden, ob dieser Mechanismus wirksam ist und ob er Bedeutung für die Entstehung der arteriellen Hypertonie beim Cushing-Syndrom hat.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 4 Patienten mit arterieller Hypertonie bei Cushing-Syndrom wurden folgende Kreislaufgrößen bestimmt:

1. Das Erythrocytenvolumen mit C^{51} und das Plasmavolumen mit J^{125} Albumin (Isotopenverdünnungsmethode).
2. Das Herzzeitvolumen mit der Farbstoffverdünnungsmethode (Cardiogreen).
3. Der arterielle Blutdruck (blutige Messung).
4. Die Herzfrequenz.

Aus diesen Größen wurden der Herzindex, der Schlagindex, der periphere Strömungswiderstand und der Körperhämatokrit berechnet.

Es fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Das Blutvolumen war bezogen auf Körpergewicht und -oberfläche gegenüber den Normalkollektiven gleichen Geschlechts bei 2 Patienten normal und bei 2 Patienten verkleinert. Die Blutvolumenabnahme kam bei 1 Patienten durch ein verkleinertes Erythrocytenvolumen und bei 1 Patienten durch eine Verminderung des Plasmavolumens zustande.
2. Der Herzindex war bei 2 Patienten normal, bei 2 Patienten gegenüber einem Normalkollektiv gleichen Alters und Geschlechts erniedrigt. Die Verkleinerung des Herzindex war bei 1 Patienten das Resultat einer niedrigen Herzfrequenz und bei 1 Patienten eines kleinen

Schlagindex'.

3. Der Schlagindex war bei 3 Patienten gegenüber dem Vergleichskollektiv erniedrigt, bei 1 Patienten war er normal.
4. Die Herzfrequenz war bei 2 Patienten erhöht, bei 1 Patienten erniedrigt und bei 1 Patienten im Normbereich.
5. Der berechnete periphere Strömungswiderstand war bei allen 4 Patienten gegenüber den Normalkollektiven gleichen Geschlechts und Lebensalters erhöht.
6. Die vorliegenden kreislaufmechanischen Untersuchungsbefunde machen es auch unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl wahrscheinlich, daß die Blutdruckerhöhung beim Cushing-Syndrom bedingt ist durch eine Zunahme des peripheren Widerstandes bei normalem bis erniedrigtem Herzzeitvolumen.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) LOSSE, H. und F. HINSEN
Untersuchungen über die Häufigkeit verschiedener Hochdruck-
formen bei 3340 Hypertonikern,
Z. Kreislaufforschg 47, 39 (1958)
- (2) ROBERTSON, P. W., A. KLIDJIAN, D. H. HULL, D. D. HILTON,
and M. L. DYSON
The assessment and treatment of hypertension,
Lancet 1962 II, 567 (1962)
- (3) SOFFER, L. J., R. I. DORFMAN, and J. L. GABRILOVE
The human adrenal gland,
Philadelphia: Lea & Febiger 1961
- (4) RAKER, J. W., O. COPE, and I. P. ACKERMAN
Surgical experience with the treatment of hypertension of
Cushing's syndrome,
Amer. J. Surg. 107, 153 (1964)
- (5) PLOTZ, C. M., A. I. KNOWLTON, and C. RAGAN
The natural history of Cushing's syndrome,
Amer. J. Med. 13, 597 (1952)
- (6) FLURY, A., I. MÜLLER, E. R. FROESCH und A. LABHART
Das Cushing-Syndrom
Schweiz. med. Wschr. 101, 313 (1971)
- (7) SAVAGE, O., W. S. C. COPEMAN, L. CHAPMAN, M. V.
WELLS, and B. L. J. TREADWELL
Pituitary and adrenal hormones in rheumatoid arthritis,
Lancet I 1962, 232 (1962)
- (8) MEYER, W. und J. M. BAYER
Das Verhalten von Blutdruck und Elektrokardiogramm beim
Cushing-Syndrom vor und nach operativen Eingriffen an den
Nebennieren,
Bruns' Beitr. klin. Chir. 215, 481 (1967)

- (9) BRUNJES, S., V. J. JOHNS, and M. G. CRANE
Pheochromocytoma. Postoperative shock and blood volume,
New Engl. J. Med. 262, 393 (1960)
- (10) FROHLICH, E. D., R. C. TARAZI, and H. P. DUSTAN
Re-examination of the hemodynamics of hypertension,
Amer. J. med Sci 257, 9 (1969)
- (11) SLATON, P. E., and E. G. BIGLIERI
Hypertension and hyperaldosteronism of renal and adrenal
origin,
Amer. J. Med. 38, 324 (1965)
- (12) BIGLIERI, E. G., and P. H. FORSHAM
Studies on the expanded extracellular fluid and the responses
to various stimuli in primary aldosteronism,
Amer. J. Med. 30, 564 (1961)
- (13) SCHWAB, M. und Th. DISSMANN
Übersicht. Kreislaufmechanik der arteriellen Hypertension,
Arch. Klin. Med. 213, 151 (1967)
- (14) FORSHAM, P. H., and K. L. MELMON
The adrenals,
In: Williams, R. H.: Textbook of endocrinology
W. B. Saunders Company 4, E.D. 1968
- (15) NAWAKOWSKI, H.
Erkrankungen der Nebenniere,
in: JORES, A. und H. NAWAKOWSKI:
Praktische Endokrinologie
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1968
- (16) KAISER, H.
Cortisonderivate in Klinik und Praxis,
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1968
- (17) MEADOR, C. K., G. W. LIDDLE, D. P. ISLAND,
W. E. NICHOLSON, C. P. LUCAS, J. G. NUCKTON, and
J. A. LUETSCHER
Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors
arising from "nonendocrine" tissue,
J. clin. Endocrinol. 22, 693 (1962)

- (18) JAHNECKE, J.
Endokrine Hypertonie,
Münch. med. Wschr. 112, 2133 (1970)
- (19) OFFERMANN, B.
Blutvolumen und Hämatokrit bei essentieller und
renovasculärer Hypertonie - mit besonderer Berücksichti-
gung der beginnenden Hypertonie,
Dissertation, Medizinische Fakultät der Freien Universität
Berlin 28. 11. 1968
- (20) LUND-JOHANSEN, P.
Hemodynamics in labil essential hypertension,
Acta med. Scand., Suppl. 482 (1967)
- (21) SCHRÖDER, G.
Circulatory adaptation at rest and during exercise in normal
adults. A statistical evaluation of differences according to
sex, age and body build,
Acta med. Scand., Suppl. 495 (1968)
- (22) DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage, Basel 1960
- (23) SCHRÖDER, R. und H. W. VASTERLING
Hormone,
in: SCHOEN, R. und H. SÜDHOF: Biochemische Befunde in
der Differentialdiagnose innerer Krankheiten,
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1965
- (24) SCHRÖDER, R.
Untersuchungen über das Verhalten der Nebennierenrinden-
hormone bei hydropischer Herzinsuffizienz,
Dtsch. Arch. klin. Med. 209, 20 (1963)
- (25) NEUBER, K. D.
Erythrocyten-, Plasma- und Blutvolumen bei essentieller
Hypertonie,
Dissertation, Medizinische Fakultät der Freien Universität
Berlin 7. 6. 1968

- (26) CHAPLIN, H., and P. L. MOLLISON
Correction for plasma trapped in the red cell column of the hematocrit,
Blood 7, 1227 (1952)
- (27) SCHRÖDER, R., W. DISSMANN, H. G. KAUDER und
K. P. SCHÜREN
Altersabhängigkeit und Körperbezugsmaße des Herzzeitvolumens mit einem Beitrag zur Methodik der Farbstoffverdünnungskurven,
Klin. Wschr. 44, 753 (1966)
- (28) DISSMANN, Th., R. GOTZEN, M. MOLZAHN, F. W. LOHMANN und M. SCHWAB
Kreislaufmechanik bei essentieller und renovaskulärer Hypertonie,
Arch. Kreislaufforschg. 63, 226 (1970)
- (29) GAUER, O. H.
Kreislauf des Blutes,
in: LANDOIS-ROSEMAN, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Bd. 1, hrsg. von H. U. ROSEMAN.
München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960
- (30) FAHREUS, R.
a) The suspension stability of the blood, Phys. Rev. 9, 241 (1929)
b) Intravascular erythrocyte aggregation: its historical and physiological significance
Med. Forum (Kbh.) 1, 113 (1948) zit. bei
ILLIG, L.: Die terminale Strombahn
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1961
- (31) DISSMANN, Th., R. GOTZEN, K. NEUBER, B. OFFERMANN und M. SCHWAB
Das Erythrocyten- und Plasmavolumen sowie die Relation zwischen Körperhämatokrit und venösem Hämatokrit in verschiedenen Stadien der essentiellen und bei renovaskulärer Hypertonie,
Klin. Wschr. 49, 915 (1971)

- (32) WOLLHEIM, E.
Hämodynamik und Organdurchblutung beim Hochdruck,
In: Hochdruckforschung, Fortschritte auf dem Gebiete der
Inneren Medizin, II. Symposium in Freiburg i. Br. am
18. und 19. Juli 1964, hrsg. von L. Heilmeyer und
H. J. Holtmeier.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1965
- (33) ROCHLIN, D. B., T. SHOHL, and W. S. BLAKEMORE
Blood volume changes associated with essential hypertension,
Surg., Gynec. and Obst. 111, 569 (1960)
- (34) TARAZI, R. C., H. P. DUSTAN, E. D. FROHLICH, R. W.
GIFFORD, and G. C. HOFFMAN
Plasma volume and chronic hypertension,
Arch. intern. Med. 125, 835 (1970)
- (35) FROHLICH, E. D., M. ULRYCH, R. C. TARAZI, H. P.
DUSTAN, and I. H. PAGE
A hemodynamic comparison of essential and renovascular
hypertension,
Circulation 35, 289 (1967)
- (36) BOCK, H. E.
Die Blutarmut der Nierenkranken,
Med. Welt 1963 I, 1 (1963)
- (37) SACK, H. und A. BERNSMIEIER
Die Kreislaufregulation beim Nebennierenmarkttumor,
Klin. Wschr. 27, 305 (1949)
- (38) MARSEN, B., Th. DISSMANN, W. OELKERS, F. W. LOHMANN,
M. MOLZAHN und R. GOTZEN
Endokrinologische und Kreislaufbefunde bei einem Fall von
primärem Aldosteronismus,
Dtsch. Med. Wschr. 96, 951 (1971)
- (39) BOCK, K. D.
Hormonale und humorale Faktoren bei der Hypertonie,
in: Hypertonie, Pathogenese, Klinik und Therapie.
3. Rothenburger Gespräch am 28. und 29. Juni 1968, hrsg.
von H. Sarre
Stuttgart-New York: F. K. Schattauer Verlag 1969

- (40) BOCK, K. D.
Ätiologie und Pathogenese des Hochdrucks,
Internist 9, 86 (1968)
- (41) KRÜCK, F.
Hypokaliämische Hypertension,
Internist 9, 97 (1968)
- (42) HETZEL, B. S., and D. C. HINE, assisted by
N. S. STENHOUSE
Adrenal cortical function in hypertension,
J. clin. Endocrinol. 12, 296 (1952)
- (43) VERMEULEN, A., and M. van der STRAETEN
Adrenal cortical function in benign essential hypertension,
J. clin. Endocrinol. 23, 574 (1963)
- (44) KORNEL, L., and K. MOTOHASHI
Corticosteroids in human blood: II. Free and conjugated
17-hydroxycorticosteroids in essential hypertension,
J. clin. Endocrinol. 25, 904 (1965)
- (45) CLOTTEN, R. und J. MICHAELIS
Untersuchungen zur Ausscheidung der Katecholamine und
ihrer Abbauprodukte bei Hypertonikern und beim
Phäochromocytom,
Klin. Wschr. 44, 1161 (1966)
- (46) SCHWARZ, K.
Das Phäochromocytom,
Internist 5, 22 (1964)
- (47) WALTERS, G., G. B. WYATT, and J. KELLEHER
Carcinoma of the adrenal cortex presenting as a
pheochromocytoma: Report of a case.
J. clin. Endocrinol. 22, 575 (1962)
- (48) AMES, R. P., A. J. BORKOWSKI, A. M. SICINSKI, and
J. H. LARAGH
Prolonged infusions of angiotensin II and norepinephrine and blood
pressure, electrolyte balance, and aldosterone and cortisol
secretion in normal man and in cirrhosis with ascites.
J. clin. Invest. 44, 1171 (1965)

- (49) MELONI, R. C., J. TUCCI, J. J. CANARY, and L. H. KYLE
Cushing's syndrome due to bilateral adrenocortical hyperplasia caused by a benign adrenal medullary tumor,
J. clin. Endocrinol. 26, 1192 (1966)
- (50) HARRISON, T. S., R. C. CHAWLA, and R. S. WOJTALIK
Steroidal influences on catecholamines,
New. Engl. J. Med. 279, 136 (1968)
- (51) STURM jr., A.
Katecholamine und essentielle Hypertonie,
Dtsch. Med. Wschr. 92, 38 (1967)
- (52) LICHTMAN, M. A., and J. W. WOODS
Catecholamine excretion in young white and negro males with normal and elevated blood pressure,
J. chron. Dis. 20, 119 (1967)
- (53) KOCZOREK, KH. R.
Primärer Aldosteronismus (Conn-Syndrom),
Internist 5, 32 (1964)
- (54) CHRISTY, N. P., and J. H. LARAGH
Pathogenesis of hypokalemic alkalosis in Cushing's syndrome,
New Engl. J. Med. 265, 1083 (1961)
- (55) LARAGH, J. H., and N. P. CHRISTY
Normal secretory rate of aldosterone in hypokalemic alkalosis due to Cushing's syndrome,
Clin. Research 8, 376 (1960)
- (56) SWINGLE, W. W., and A. J. SWINGLE
Effect of adrenal steroids upon plasma volume of intact and adrenalectomized dogs,
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 119, 452 (1965)
- (57) SWINGLE, W. W., and A. J. SWINGLE
Studies of fasted, water-deprived intact and adrenalectomized dogs injected with glucocorticoids,
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 121, 589 (1966)

- (58) SWINGLE, W. W., L. J. BRANNICK, M. OSBORN and D. GLENISTER
Effect of gluco- and mineralocorticoid adrenal steroids on fluid and electrolytes of fasted adrenalectomized dogs, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 96, 446 (1957)
- (59) SWINGLE, W. W., J. P. da VANZO, H. C. CROSSFIELD, D. GLENISTER, M. OSBORN, R. ROWEN and G. WAGLE
Glucocorticoids and maintenance of blood pressure and plasma volume of adrenalectomized dogs subjected to stress, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 100, 617 (1959)
- (60) SWINGLE, W. W., and A. J. SWINGLE
Alterations of plasma volume, electrolytes and volume of distribution of sodium thiocyanate induced by electroshock, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 112, 847 (1963)
- (61) SWINGLE, W. W., and A. J. SWINGLE
Maintenance of adrenalectomized dogs with low plasma volumes and normal electrolyte patterns, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 113, 830 (1963)
- (62) MARKS, L. J., D. W. KING, and H. F. MC CARTHY
Physiological role of cortisol in the plasma volume response to hemorrhage, *Surgery* 61, 422 (1967)
- (63) MARKS, L. J., D. W. KING, P. F. KINGSBURY, J. E. BOYETT, and E. S. DELL
Physiologic role of the adrenal cortex in the maintenance of plasma volume following hemorrhage or surgical operation, *Surgery* 58, 510 (1965)
- (64) KNOWLTON, A. I., E. N. LOEB, H. C. STOERK, J. P. WHITE, and J. F. HEFFERNAN
Induction of arterial hypertension in normal and adrenalectomized rats given cortisone acetate, *J. exp. Med.* 96, 187 (1952)
- (65) KNOWLTON, A. J.
Comparison of effect of desoxycorticosterone acetate and cortisone acetate on rat skeletal muscle electrolytes, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 104, 13 (1960)

- (66) FELT, V., V. VRBENSKY, and L. MARSIKOVA
Influence of glucocorticoids on the plasma and extracellular volume and the distribution of cholesterol, phospholipids and fatty acids in plasma and extracellular fluid,
Med. exp. (Basel) 10, 119 (1964)
- (67) WALSER, M., D. W. SELDIN, and C. H. BURNETT
Blood volume and extracellular fluid volume during administration of ACTH and cortisone,
Amer. J. Med. 18, 454 (1955)
- (68) LIECHTY, R. D., and R. H. OSBORNE
Blood volume response to the administration of glucocorticoids in humans,
The Journal of Trauma 5, 741 (1965)
- (69) GESSLER, U.
Intra- und extrazelluläre Elektrolytveränderungen bei Hypertonie und ihre Beeinflussung,
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 28, 229 (1962)
- (70) HINKE, J. A. M.
In vitro demonstration of vascular hyperresponsiveness in experimental hypertension,
Circulat. Res. 17, 359 (1965)
- (71) RAAB, W.
Transmembrane cationic gradient and blood pressure regulation,
Amer. J. Cardiol. 4, 752 (1959)
- (72) TOBIAN, L., J. JANECEK, A. TOMBOULIAN, and D. FERREIRA
Sodium and potassium in the walls of arterioles in experimental renal hypertension,
J. clin. Invest. 40, 1922 (1961)
- (73) HOLTZ, P.
Brenzkatechinamine und essentielle Hypertonie,
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 28, 27 (1962)

- (74) FRITZ, I., and R. LEVINE
Action of adrenal cortical steroids and nor-epinephrine on
vascular responses of stress in adrenalectomized rats,
Amer. J. Physiol. 165, 456 (1951)
- (75) RAMEY, E. R., M. S. GOLDSTEIN, and R. LEVINE
Action of nor-epinephrine and adrenal cortical steroids on
blood pressure and work performance of adrenalectomized
dogs,
Amer. J. Physiol. 165, 450 (1951)
- (76) RAMEY, E. R., and M. S. GOLDSTEIN
The adrenal cortex and the sympathetic nervous system,
Physiol. Rev. 37, 155 (1957)
- (77) ZWEIFACH, B. W., E. SHORR, and M. M. BLACK
The influence of the adrenal cortex on behavior of terminal
vascular bed,
Ann. N. Y. Acad. Sci. 56, 626 (1953)
- (78) LEPRI, G., and R. CRISTIANI
The ability of certain adrenocortical hormones to potentiate
the vasoconstrictor action of nor-adrenaline on the
conjunctival vessels in the rabbit and in man,
Brit. J. Ophtal. 48, 205 (1964)
- (79) BROWN, F. K., and J. W. REMINGTON
Arteriolar responsiveness in adrenal crisis in the dog,
Amer. J. Physiol. 182, 279 (1955)
- (80) FOWLER, N. O., and N. H. F. CHOU
Potentiation of smooth muscle contraction by adrenal steroids,
Circulat. Res. 9, 153 (1961)
- (81) KURLAND, G. S., and A. S. FREEDBERG
The potentiating effect of ACTH and of cortisone on pressor
response to intravenous infusion of L-nor-epinephrine,
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 78, 28 (1951)

- (82) REIS, D. J.
Potentiation of the vasoconstrictor action of topical norepinephrine on the human bulbar conjunctival vessels after topical application of certain adrenocortical hormones, *J. clin. Endocrinol.* 20, 446 (1960)
- (83) SAMBHI, M. P., M. H. WEIL, and V. N. UDHOJI
Pressor responses to norepinephrine in humans before and after corticosteroids, *Amer. J. Physiol.* 203, 961 (1962)
- (84) GILLER, F. B., T. MYERS, W. W. BAKER, and G. V. ROSSI
Adrenocortical activity and peripheral adrenergic responses in the cat, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 150, 203 (1965)
- (85) SMALL, H. S., S. W. WEITZNER, and G. G. NAHAS
Cardiovascular effects of levarterenol, hydrocortisone hemisuccinate and aldosterone in the dog, *Amer. J. Physiol.* 196, 1025 (1959)
- (86) REIDENBERG, M. M., E. A. OHLER, and R. W. SEVY
Cardiovascular responses in acute adrenal insufficiency, *Federation Proc.* 17, 130 (1958)
- (87) MARGOLIUS, H. S., P. REID, S. MOHAMMED, and T. E. GAFFNEY
The effect of adrenalectomy and hydrocortisone on responses to norepinephrine and stimulation of the cardioaccelerator nerve, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 155, 415 (1967)
- (88) BESSE, J. C., and A. D. BASS
Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth muscle, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 154, 224 (1966)
- (89) KADOWITZ, P. J., and A. C. YARD
The effect of hydrocortisone on the vascular responses to norepinephrine, epinephrine and isoproterenol, *Pharmacologist* 9, 223 (1967)

- (90) KALSNER, S.
Mechanism of hydrocortisone potentiation of responses to epinephrine and norepinephrine in rabbit aorta, *Circulat. Res.* 24, 383 (1969)
- (91) WURTMAN, R. J., and J. AXELROD
Adrenaline synthesis: Control by the pituitary gland and adrenal glucocorticoids, *Science* 150, 1464 (1965)
- (92) WURTMAN, R. J., and J. AXELROD
Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids, *J. Biol. Chem.* 241, 2301 (1966)
- (93) HENKIN, R. I., A. G. T. CASPER, R. BROWN, A. B. HARLAN, and F. C. BARTTER
Presence of corticosterone and cortisol in the central peripheral nervous system of the cat, *Endocrinology* 82, 1058 (1968)
- (94) HOFFMANN, G.
Über die Herzmuskelwirkung der Nebennierenrindenhormone, *Arch. exper. Path. Pharm.* 222, 224 (1954)
- (95) HOFFMANN, G. und J. EMMRICH
Kreislaufwirkungen der Nebennierenrinden-Hormone, *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* 25, 108 (1959)
- (96) V. KÜGELGEN, B., W. RICK und E. KOCH
Hydrocortisonwirkungen auf Kreislauf- und Lungenfunktion, *Verh. Deut. Ges. Kreislaufforsch.* 25, 112 (1959)
- (97) LOWN, B., W. L. ARONS, W. F. GANONG, J. P. VAZIFDAR, and S. A. LEVINE
Adrenal steroids and auriculoventricular conduction, *Amer. Heart J.* 50, 760 (1955)

- (98) SAMBHI, M. P., M. H. WEIL, and V. N. UDHOJI
Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids. Cardiac
output and related hemodynamic changes in normal subjects
and patients in shock,
Circulation 31, 523 (1965)
- (99) WILSON, R. F., and R. R. FISCHER
The hemodynamic effects of massive steroids in clinical
shock,
Surg., Gynec. and Obst. 127, 769 (1968)
- (100) DIETZMAN, R. H., and R. C. LILLEHEI
The treatment of cardiogenic shock,
Amer. Heart J. 75, 274 (1968)
- (101) MOTSAI, G. J., A. ALHO, T. JAEGER, R. H. DIETZMAN,
and R. C. LILLEHEI
Effects of corticosteroids on the circulation in shock:
Experimental and clinical results,
Federation Proc. 29, 1861 (1970)

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung von

Herrn Professor Dr. Max Schwab

an der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz durchgeführt. Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn
Professor Dr. M. Schwab für die freundliche Überlassung des Themas
und die wohlwollende Unterstützung, die er meinen Studien angedeihen
ließ.

LEBENS LAUF

Am 25. Februar 1943 wurde ich, Jürgen Kalinke, als Sohn des Facharztes für innere Krankheiten Dr. med. Martin Kalinke und seiner Ehefrau Ilse Kalinke, geb. Fuhrmeister, in Berlin geboren.

In Eberswalde/Mark besuchte ich die Grundschule bis zur 8. Klasse. Im September 1962 legte ich als Schüler der Schiller-Schule in Berlin-Charlottenburg die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich mein Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, an der ich auch nach dem Sommersemester 1963 die naturwissenschaftliche und nach dem Wintersemester 1965 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Nachdem ich das Wintersemester 1965/66 aus gesundheitlichen Gründen beurlaubt war, setzte ich im Sommersemester 1966 mein Studium an der Freien Universität Berlin fort und schloß es am 3. Februar 1969 mit dem Medizinischen Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistent bin ich von Mai bis einschließlich Oktober 1969 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz tätig gewesen. Vom November 1969 bis April 1970 habe ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses Salzdahlumerstraße in Braunschweig gearbeitet. Am 30. April 1970 bekam ich die Approbation als Arzt.

Von Oktober 1970 bis Dezember 1971 war ich Assistenzarzt an der I. Medizinischen Klinik des Städt. Siloah-Krankenhauses in Hannover.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

